

皮膚サルコイドーシスの臨床 —最近20年間に岡山大学第2内科にて経験した65症例について—

中田安成 片岡幹男¹⁾ 平松順一¹⁾ 岡崎和徳¹⁾ 原田実根¹⁾

要 約

1976年から1996年に岡山大学第2内科を受診したサルコイドーシス255例のうち、65例(71病変)の皮膚サルコイドーシス(皮膚サ症)について、臨床経過、臨床検査成績、胸部病変との関連、予後について検討した。皮膚サ症患者の年齢は18歳から77歳で中央値は51歳であった。女性例が42例(65%)と多く、特に50歳代女性に43%と最も高率であった。皮膚病型では結節型33例、皮下型16例、び慢浸潤型3例、局面型6例、結節性紅斑様皮疹3例、苔癬様型1例、瘢痕浸潤9例であった。皮膚サ症では非皮膚サ症に比して気管支肺胞洗浄液中リンパ球の低率が見られたが、その他の臨床成績に差は認められなかった。皮膚病型別に検討すると、局面型、び慢浸潤型では気管支肺胞洗浄液中リンパ球CD4/CD8比は高く、3年後の皮膚および肺病変の残存率は高かった。一方皮下型ではCD4/CD8比は低く皮膚、肺病変の残存率も低かった。

キーワード：サルコイドーシス、皮膚、臨床経過、予後

緒 言

サルコイドーシス(サ症)の皮膚病変の報告の多くは皮膚科からのものであり、皮膚サルコイドーシス(皮膚サ症)の全身症状、臨床検査異常、臨床経過について検討した報告は本邦では無く、欧米でも少ない。そこで岡山大学医学部第2内科に1976年から1996年までに受診したサ症患者255例について皮膚病変の検討を行った。

成 績

1. 皮膚サ症の臨床成績

1) 頻度：サ症255例中皮膚サ症を伴ったのは65例(25%)であった。このうち皮膚病変を主訴として受診したものは26例(10%)で、初診時に皮膚病変が認められたのは42例(16%)であった。皮膚病変より生検にて組織学的に類上皮細胞肉芽

腫が確認された皮膚サ症は58例(89%)であった。

皮膚サ症例の性別は女性42例(65%)、男性23例(35%)であり、診断時の年齢は18歳から77歳、中央値51歳であった。全サ症患者の年代別頻度は男性は20歳代に、女性は50歳代にピークが見られた。しかし皮膚サ症では女性に50歳代のピークがみられたが、男性にはピークは見られなかった(図1)。皮膚サ症の平均年齢は49歳で皮膚病変を有しないサ症(非皮膚サ症)190例の平均年齢の42歳に比して高年齢であった($p < 0.02$) (表1)。

全サ症例中の皮膚サ症の頻度は男性22%、女性29%とやや女性に高率であった。女性では加齢とともに高率となり、50歳代で43%とピークを示したが、男性では一定の傾向が認められなかった(図2)。即ち、皮膚サ症は50歳代女性に頻度、症例数とも高値であった。

岡山大学医療技術短期大学部衛生技術学科

1) 岡山大学医学部第2内科

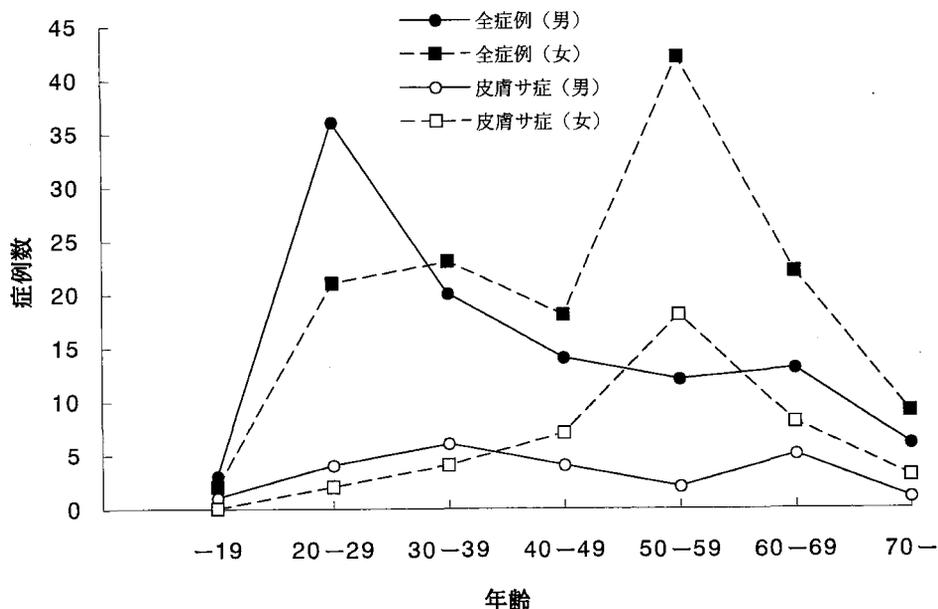


図1 サルコイドーシス患者数：性・年齢別

表1 皮膚病変の有無による臨床成績

	皮膚サ症	非皮膚サ症
総症例数	65	190
年齢	49±14	42±16
男：女	23：42	82：104
胸部X線病型：0	15%	8%
I	27%	39%
II	45%	42%
III	8%	10%
IV	5%	1%
Gaシンチグラム：肺野(+)	45% (44)	31% (90)
肺門(+)	68% (44)	80% (90)
経気管支肺生検：陽性	54% (54)	61% (83)
血清：ACE (IU)	23.8±11.1 (60)	23.4±9.5 (148)
リゾチーム (μg/ml)	17.7±8.9 (58)	15.8±7.2 (127)
気管支肺胞洗浄液：		
リンパ球 (%)	22.7±13.6 (52)	32.6±22.6 (123)
CD 4/CD 8比	5.48±4.03 (49)	5.30±3.60 (94)
CD 3 ⁺ T-cell (%)	85.0±11.3 (47)	86.3±7.9 (86)
PPD皮膚反応：陰性	64% (60)	74% (153)

ACE：アンギオテンシン変換酵素
 平均値±標準偏差値，() 検査症例数

2) 臨床検査成績(表1)：皮膚サ症の気管支肺胞洗浄液中のリンパ球比率は22.7%と非皮膚サ症の32.6%に比して低率であった(p<0.05)が、CD 4/CD 8比、CD 3⁺T-cell 陽性率に差は認められなかった。胸部X線病型分類、Gaシンチグラムによる肺門、肺野への異常集積頻度、経気管支肺生検標本中の類上皮細胞肉芽腫の陽性頻度、PPD皮内反応陰性率、血清アンギオテンシン変換酵素活性、リゾチーム値に差は認められなかった。その他、血清γグロブリン量、各種免疫グロブリン量等の血清蛋白量、血清Ca等の電解質、末梢血液像等に皮膚サ症に特有な所見は認められなかった。

2. 皮膚病型と頻度 (図3)

皮膚サ症65例中には病変の重複例が6例あり、合計71病変が観察された。皮膚病型分類は報告者により多少の差異が見られるが我々はScadding¹⁾、福代²⁾の分類を参考として以下の如く定義して分類した。皮疹が円形から卵円形で、皮膚表面から隆起し、強い浸潤を触れ、淡紅色から暗紅色で表面に鱗屑を伴う結節型(写真1)が33例(46%)。弾性硬の硬結として触知され、皮膚表面の変化は認められず、皮膚との癒着も認められない皮

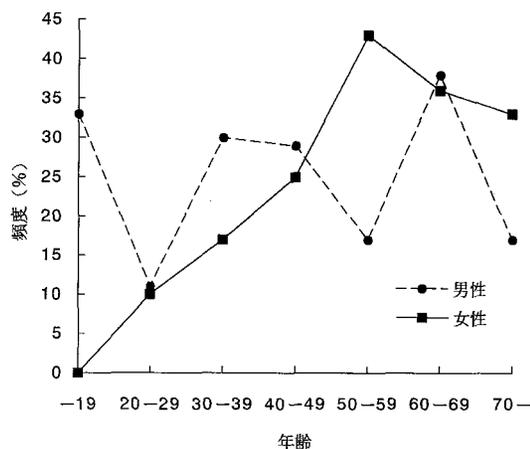


図2 サルコイドーシスにおける皮膚病変の合併頻度：年代別

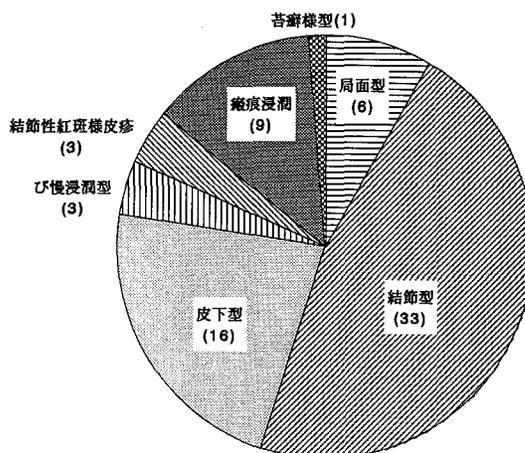


図3 皮膚サルコイドーシス病型別頻度

下型(写真2)が16例(23%)。凍瘡が発生する部に好発し、多くは左右対称性で暗紅色、び慢性に腫張するび慢浸潤型(写真3)が3例(4%)。円形から卵円形、辺縁は多少とも堤防状に隆起し、局面内は萎縮性で、遠心状に拡大する局面型(写真4)が6例(8%)。結節性紅斑様であるが、病理組織像にて類上皮細胞肉芽腫を認める結節性紅斑様皮疹(写真5)が3例(4%)。ごく小さな丘疹が毛孔に一致して播種状に多発する苔癬様型(写真6)が1例(1%)。陳旧性の瘰癧が急速に腫張する瘰癧浸潤(写真7)が9例(13%)であった。結節性紅斑例はなかった。重複例は結節型とび慢浸潤型の合併が2例、局面型と結節型、結節型と瘰癧浸潤、結節性紅斑様皮疹と苔癬様型、皮下型と結節型、皮下型と局面型の合併が各々1例の計6例であった。

内科初診時に皮膚病変が認められたのは局面型、結節性紅斑様皮疹、苔癬様型で100%であった。しかし、結節型は53%、皮下型44%、び慢浸潤型33%であり、これらの病型の約半数は経過中に観察されている。

3. 皮膚病型別臨床成績(表2)

1) 性・年齢：結節型、瘰癧浸潤、び慢浸潤型は女性に79%、78%、67%と多く、反対に皮下型、局面型、結節性紅斑様皮疹は男性に56%、67%、

67%と多かった。年齢中央値は局面型が39.5歳、皮下型41歳と比較的若く、結節性紅斑様皮疹は64歳と高齢であった。

2) 発症部位：結節性紅斑様皮疹は四肢に100%、皮下型も88%が四肢に、局面型は顔と四肢にいずれも83%、瘰癧浸潤は膝に67%、び慢浸潤型は指に67%と比較的限局した分布を示した。しかし結節型は四肢を始め顔、膝、軀幹などに広く分布がみられた。

3) 胸部病変：局面型は6例全て胸部X線病型のII、III型と、肺野病変が認められたのに対して、結節性紅斑様皮疹、苔癬様型では全例0型ないしI型と肺野に異常を認めていない。しかし結節型、皮下型、瘰癧浸潤では特徴的な所見はなかった。経気管支肺生検による類上皮細胞肉芽腫の陽性率は瘰癧浸潤において71%と最も高率であったが各病型間に有為な差は認められなかった。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球百分率は各病型ともに健常者に比しては高率であるが、非皮膚サ症の32.6%と比較するとむしろ低率であり、特に皮下型は18.0%と著明な低下がみられた。リンパ球のCD4/8比は皮下型にて3.75と低値であったが、他の病型には一定の傾向は認められなかった。しかし健常者と比較すればいずれの病型でも高値であった。

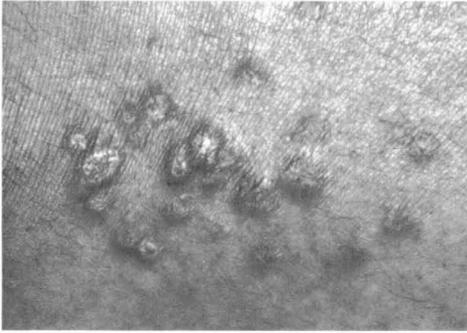


写真1 結節型

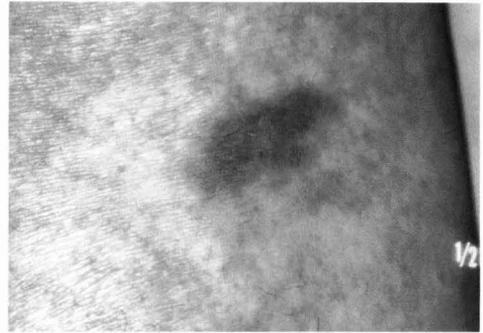


写真5 結節性紅斑様皮疹

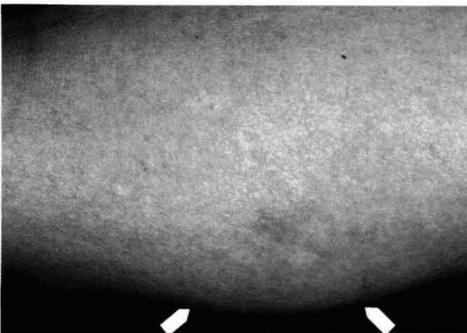


写真2 皮下型



写真6 苔癬様型 (岡山大学医学部皮膚科より提供)

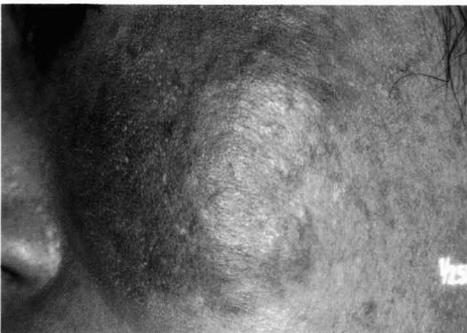


写真3 び慢浸潤型



写真4 局面型



写真7 瘢痕浸潤

表2 サルコイドーシス皮膚病型別臨床成績

	結節型	皮下型	び慢浸潤型	局面型	結節性紅斑様皮疹	苔癬様型	癬痕潤
総症例数	33	16	3	6	31	9	
年齢(中央値)	52歳	41歳	56歳	39.5歳	64歳	64歳	52歳
男:女	7:26	9:7	1:2	4:2	2:1	1:0	2:7
胸部X線病型: 0	15%	13%	0%	0%	67%	100%	11%
I	27%	31%	67%	0%	33%	0%	33%
II	48%	50%	0%	83%	0%	0%	33%
III	6%	0%	33%	17%	0%	0%	11%
IV	3%	6%	0%	0%	0%	0%	11%
経気管支肺生検:陽性	54%(24)	54%(13)	33%(3)	50%(4)	50%(2)	0%(1)	71%(7)
気管支肺胞洗浄液							
リンパ球%	22.9±2.2(29)	18.0±3.5(12)	21.2±8.4(3)	26.8±9.5(4)	20.2±2.0(3)	24.7(1)	30.4±8.5(6)
CD3*T-cell %	83.7±2.5(25)	87.5±2.0(11)	78.2±10.7(3)	90.3±0.4(3)	81.4±8.2%(3)	84.1(1)	84.1±6.2(6)
CD4/8比	5.3±0.6(27)	3.8±0.7(11)	8.6±±2.8(3)	9.7±4.9(4)	8.5±3.6(3)	3.3(1)	5.4±1.6(7)
血清ACE(IU)	22.7±2.1(30)	26.5±2.8(15)	23.9±3.3(3)	30.7±6.4(6)	24.3±2.0(3)	23.2(1)	21.2±3.3(8)
リゾチーム(μg/ml)	16.4±1.9(28)	19.4±2.5(15)	16.3±2.0(3)	17.7±2.1(6)	21.7±3.5(3)	30(1)	16.6±2.1(8)
PPD皮膚反応:陰性	58%(31)	73%(15)	0%(3)	60%(5)	100%(3)	100%(1)	75%(8)

()の数値は検査症例数 平均値±標準誤差

ACE: アンギオテンシン変換酵素

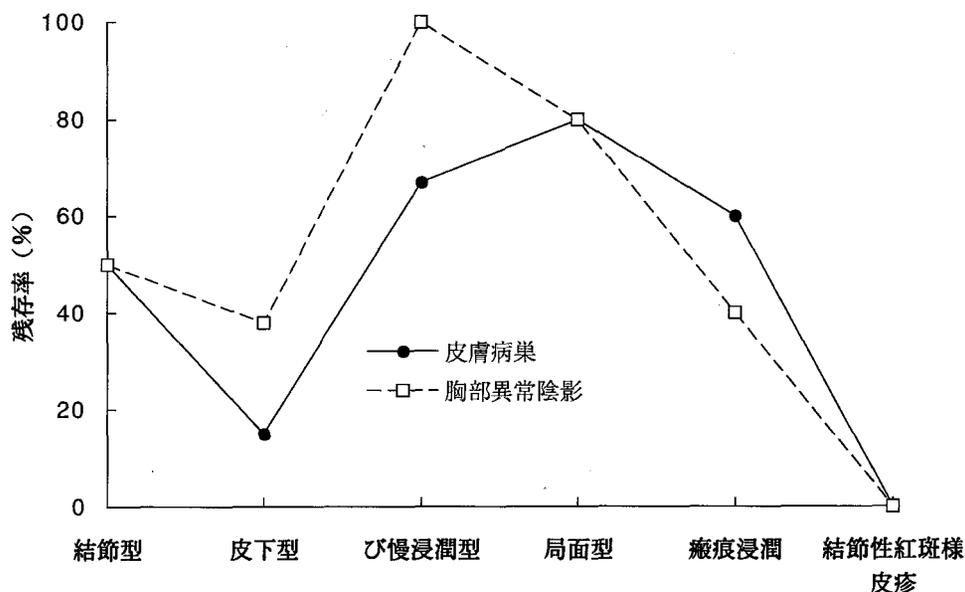


図4 3年後の病変残存率

4) 臨床検査値: 血清アンギオテンシン変換酵素活性は局面型で30.7IUと最も高く, 皮下型, び慢浸潤型, 結節性紅斑様皮疹においても基準値(8.3~21.4IU)より高値であった。血清リゾチーム値も同様に結節性紅斑様皮疹の21.7μg/mlを最高にいずれの病型においても基準値(5.4~9.8μg/ml)より高値であった。即ち, 各病型ともに血

清アンギオテンシン変換酵素活性, リゾチーム値は健常者に比較して上昇がみられるが, 病型に特異的な所見は認められなかった。PPD皮内反応陰性率は結節性紅斑様皮疹では100%, び慢浸潤型では0%であったが, 他の病型では58%から75%であった。

5) 他臓器への浸潤: 病巣が皮膚のみであった

症例は5例(8%)で、大多数の症例は他臓器病変を伴っていた。最も高頻度に認められたのは肺で、局面型の100%を始めとし、結節型88%、皮下型81%、び慢浸潤型67%、癬痕型67%、結節紅斑様皮疹33%であった。その他癬痕型に眼病変が44%と比較的高率にみられた以外にはリンパ節、肝、筋肉への浸潤に特徴的な所見は認められなかった。

4. 病変残存率(図4)：初診より3年間以上の経過観察が可能であった46症例、51病変について皮膚及び肺病変の残存率を検討した。皮膚病変の残存は23病変(45%)であった。病型別では局面形80%、び慢浸潤型67%と高率であったのに対して、皮下型は15%と低率であった。結節型では50%、癬痕浸潤60%であった。なお結節性紅斑様皮疹、苔癬型は1例と少数のため結論は出せなかった。同様に3年後の胸部X線上の異常影の残存率を検討したところ、局面型80%、び慢浸潤型100%、皮下型38%、結節型50%、癬痕浸潤40%と皮膚病変の残存率とほぼ並行していた。

考 案

サ症における皮膚病変の合併頻度は4%から76%と幅広く報告されており³⁾、皮膚科の報告は高率で、内科、呼吸器科では低率である。当科の初診時の皮膚病変の発見率は16%で、経過中の発見例を含めると25%となる。本邦の1991年の全国調査では新発見患者は878例で、発見時に皮疹を認めたのは18.5%であった⁴⁾。Scadding¹⁾も皮膚サ症のうち初診時に認められたものは60%で、残り40%は経過中に出現していると報告している。したがって、合併率は初診時か、全経過を含めるかによっても異なってくるが、一般的には15%から35%程度と考えられる。

性別では女性がロンドン56%、ニューヨーク68%、パリ45%、ジュネーブ47%と一定の傾向はない⁵⁾。同じ報告の中に日本は男性が53%とやや多く報告されているが、最近の本邦での全国集計⁴⁾では皮膚サ症162例中女性は126例(78%)と女性が多く、我々の成績の65%とほぼ一致するものである。

皮膚サ症患者の年齢は非皮膚サ症に比して、高

齢であり、皮膚病変を伴う頻度は女性では加齢とともに上昇し、50歳代では43%とピークを来した。しかし男性では一定の傾向はみられなかった。欧米では40歳未満の症例が64%から79%と我々の26%に比して高率で、比較的若年者に多いことが報告⁵⁾されている。その原因としては欧米に多く認められる結節性紅斑例によると考えられる。結節性紅斑例の平均年齢は32歳⁶⁾、30歳⁷⁾と結節性紅斑以外の皮膚サ症の42歳、48歳と比較して若い。我々の症例には結節性紅斑例はなく、その平均年齢49歳は結節性紅斑例を除いた欧米の成績と比べると差はない。更に我々の症例は最近20年間の症例であり、最近の日本でのサ症患者の高齢化傾向をも反映していると考えられる。

皮膚サ症の病型分類方法は報告者により多少の違いが見られる。特に結節性紅斑は通常の結節性紅斑と臨床的にも病理組織学的にも差異がなく、サ症に特異的病変とは言えず単なるアレルギー性病変と考え、狭義の皮膚サ症とは区別する報告も多い。その頻度も欧米では65%⁶⁾、46%¹⁾、12%⁷⁾と高率である。本邦では稀で1%弱⁸⁾と考えられており、我々は1例も経験していない。しかし結節性紅斑であっても組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めたものは結節性紅斑様皮疹として分類した。また癬痕浸潤は癬痕組織の大部分にシリカなどの異物が認められることから、福代²⁾は狭義の皮膚サ症とは別に分類しているが、欧米では皮膚サ症として分類されていることが多く、我々は皮膚サ症として分類した。その他の病型に関してもScadding¹⁾は結節型をその大きさにより区別して分類しているが、結節型としてまとめた(表3)。各病型の頻度は欧米ではび慢浸潤型が11%—27%、局面型が11%—38%と比較的高頻度に見られた。本邦の特徴としては皮下型が18%—22%と高頻度であった。福代²⁾は癬痕浸潤を53%と我々を含めた他の成績よりも高率に報告している。

皮膚サ症の気管支肺胞洗浄液中リンパ球は非皮膚サ症と比較して低率であつが、リンパ球CD4/CD8比やCD3⁺T-cellに差はなかった。気管支肺胞洗浄液中リンパ球の増加は肺病変の活動性を反映するとすれば、皮膚サ症の肺病変の活動性は非

表3 皮膚サルコイドーシスの病型別頻度：文献報告例

報告者(年)	文献番号	病変数	結節型	皮下型	び慢浸潤型	局面型	結節性紅斑様皮疹	苔癬様型	癍痕浸潤	その他
James, DG (1959)	6	33	24	0	27	30	0	0	18	0
Sharma, OP (1972)	9	29	34	7	21	31	0	0	7	0
Scadding JD (1985)	1	82	48	11	13	11	0	0	17	0
Veien, NK (1987)	7	192	47	0	11	17	0	3	14	8
Mana, J (1997)	10	37	38	14	5	38	0	0	5	0
福代(1980)	11	62	11	18	5	2	5	6	53	0
中田(1998)		71	46	22	4	9	4	1	13	0

数値は百分率

皮膚サ症に比して低いと考えられた。Caruthers¹²⁾は皮膚病変が認められた症例の予後は良好であり、皮膚病変の合併は慢性化の指標とは成らないと報告し、Keller¹³⁾も皮膚サ症の予後は良好であると報告している。

類上皮細胞肉芽腫の量を反映すると考えられる血清アンギオテンシン変換酵素活性はび慢浸潤型の75%に上昇を認めたとの報告¹⁴⁾があり、我々の成績でもび慢浸潤型では健常者に比して高値であった。しかし病型による特異性は認められなかった。文献的にもアンギオテンシン変換酵素活性は皮膚病変の有無や皮膚浸潤の程度を反映するものではないと認識されている¹⁵⁾¹⁶⁾。その他、血清リゾチーム値、PPD皮内反応等の臨床検査成績も皮膚病変の有無による差は認められなかった。

皮膚病型別に検討すると、び慢浸潤型は40歳以上の女性に多く、他臓器浸潤の頻度も高く肺線維化を伴い予後不良と報告されている³⁾⁵⁾⁹⁾¹²⁾。我々の3例も全例に胸部X線にて肺野に異常影が認められ、3年後にも肺で100%、皮膚で67%に病変の残存が認められた。局面型も同様に肺線維化像を伴いリンパ節腫大、脾腫を来すことが多く、皮膚病変も慢性化すると報告⁵⁾⁶⁾がある。我々の症例でも3年後の病変残存率は皮膚で80%、肺で80%と慢性化が見られた。一方では皮下型の病変残存率は20%⁷⁾、25%¹³⁾と予後の良いことが報告されており、我々の症例でも3年後の病変残存率は皮膚で15%、胸部で38%と比較的予後良好であった。結節型はリンパ節腫張や肝脾腫の合併や¹⁶⁾、ブドウ膜炎の合併が多く¹⁷⁾、肺野病変の慢性化傾向が報告されている⁷⁾。我々の症例では結節型でリン

パ節腫張の見られたのは13%、眼症状を訴えたのは22%、ブドウ膜炎が認められたのは9%と他臓器への浸潤に特徴的な所見は見られなかった。脾腫についても超音波診断による脾臓の計測¹⁸⁾を行ったところ、12例中7例(58%)に腫大が見られたが、他の病型にても53%に腫大が認められており、結節型に特徴的異常とは言えなかった。病巣残存率も皮膚、肺共に50%と特に慢性化傾向が強いとは言えない。結節性紅斑様皮疹では14例中13例(93%)に眼症状を伴っているとの報告¹⁹⁾があり当科の症例では3例中2例(67%)に眼症状が見られた。

4. まとめ

皮膚サ症65例、71病変について臨床成績の検討を行った。皮膚サ症例は50歳代、女性に多かった。臨床成績は皮膚サ症に気管支肺胞洗浄液中リンパ球百分率の軽度低下が見られた以外に、皮膚病巣の有無による差はなく、皮膚病変から全身の病態を窺うことは出来なかった。しかし病型別に検討すると皮下型の予後は良く、び慢浸潤型と局面型は慢性化する傾向が認められた。

謝辞：皮膚サルコイドーシスの診断、加療に岡山大学医学部皮膚科学教室のご協力を頂いた事を明記し、深く感謝致します。

文 献

- 1) Scadding JG and Michell DN (ed): Sarcoidosis of the skin. Sarcoidosis, Chapman and Hall Ltd, London. 181-206, 1985.
- 2) 福代良一：皮膚病変，サルコイドーシス，日本サルコイドーシス協議会編，東京大学出版会，東京，104-120，1979.

- 3) Samtsov AV : Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 31 : 385-391, 1992.
- 4) 平賀洋明 : サルコイドーシス分科会報告, 厚生省特定疾患び慢性肺疾患調査研究班平成5年度研究報告書, 厚生省特定疾患特定疾患び慢性肺疾患研究班, 熊本, 17-22, 1994.
- 5) James DG : Sarcoidosis of the skin. *Semin Respir Med* 13 : 432-441, 1992.
- 6) James DG : Dermatological aspects of sarcoidosis. *Q J Med* 28 : 109-124, 1959.
- 7) Veien NK, Stahl D and Brodhagen H : Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 16 : 534-540, 1987.
- 8) 福代良一 : サルコイドーシスをめぐって 5. 皮膚病変, *臨床医* 8 : 1841-1843, 1981.
- 9) Sharma OP : Cutaneous sarcoidosis: Clinical features and management. *Chest* 61 : 320-325, 1972.
- 10) Manna J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J and Pujol R : Cutaneous involvement in sarcoidosis: Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 133 : 882-888, 1997.
- 11) 福代良一, 池田真康, サルコイドーシス(皮下型). *皮膚病診療* 9 : 783-786, 1980.
- 12) Caruthers B, Day TB, Minus HR and Young RC : Sarcoidosis; a comparison of cutaneous manifestations with chest radiographic changes. *J Natl Med Assoc* 67 : 364-367, 1975.
- 13) Keller AZ : Anatomic sites, age attributes, and rates of sarcoidosis in U.S.Veterans. *Am Rev Respir Dis* 107 : 615-620, 1973.
- 14) Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS and James DJ : Lupus pernio : a clinico-radiological study of thirty-fives cases. *Brit J Dermatol* 112 : 315-322, 1985.
- 15) Callen JP and Hanno R : Serum angiotensin I-converting enzyme level in patients with cutaneous sarcoidal granulomas. *Arch Dermatol* 118 : 232-233, 1982.
- 16) Callen JP : Relationship of cutaneous sarcoidosis to systemic disease. *Clin Dermatol* 4 : 46-53, 1986.
- 17) Burge SM, Colver GB and DawberPR : Nodular subcutaneous sarcoid. *Int J Dermatol* 664-665, 1985.
- 18) 片岡幹男, 中田安成, 前田 剛, 細谷茂衛, 西崎 浩, 小野芳郎, 飛岡 徹, 森 由弘, 玉井 守, 江尻東伍, 大塚泰亮, 木村郁郎 : サルコイドーシスにおける脾腫の検討—超音波診断法による—. *日本胸部疾患学会雑誌* 28 : 750-755, 1990.
- 19) Okamoto H, Mizuno K, Imamura S, Nagai S and Izumi T : Erythema nodosum-like eruption in sarcoidosis. *Clin Exper Dermatol* 19 : 507-510, 1994.
- 20) Samtsov AV : Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 31 : 385-391, 1992.

(Original)

Cutaneous sarcoidosis : Clinical features and management

Yasunari NAKATA, Mikio KATAOKA¹⁾, Junichi HIRAMATU¹⁾,
Kazunori OKAZAKI¹⁾ and Mine HARADA¹⁾

Abstract

Of 255 patients with clinical and histologic evidence of sarcoidosis, 65 (25percent) presented with various cutaneous manifestations of the disease.

Cutaneous sarcoid patients were 42 women and 23 men ranging from 18 to 77 years in age. The skin lesions have included nodular infiltration in 33 patients, subcutaneous tumor in 16 patients, lupus pernio in 3, annular plaques in 6, erythema nodosum-like eruption in 3, lichenoid in 1, and scars in 9. There was no correlation between the presence of cutaneous lesions and chest radiographic stages, abnormal pulmonary gallium uptake, cell differentiations of bronchoalveolar lavages and serum angiotensin converting enzyme activities. Forty-six patients followed for at least 3 years to determine the course of the disease. Subcutaneous tumors tended to heal within 3 years, while lupus pernio and plaque lesions were likely to have a protracted course.

Key words : sarcoidosis, skin, clinical-features, prognosis

School of Health Sciences, Okayama University

1) The Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School