足底に生じ、HPV33型DNAを検出したBowen病の1例

Murao Kazutoshi Yamasaki Kanako Kubo Yoshiaki
村尾 和俊, 山崎 佳那子, 久保 宜明

要 旨

77歳, 女性. 左足底の皮膚腫瘍に気づき, 当科を受診した. 左足底の土踏まず部近くに, 直径5 mmの境界が比較的明瞭でわずかに周囲より隆起する, 淡褐色で軽度角化する結節を認めた. 病理組織では, 角質は肥厚し, 表皮全層性に核の大小不同, 濃染など異型性を示す腫瘍細胞が増殖し, 配列は乱れていた. 顆粒層近くと肥厚した角層内には胞体の明るいkoilocyteを多数認めた. パラフィン包埋切片よりDNAを抽出し, ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus; HPV) の検索を行ったところ, 粘膜型, ハイリスク型であるHPV33型のDNAが検出された. 足底にBowen病が生じることは非常にまれであるが, これまでの報告例でしばしば粘膜型のHPVが病変部より検出されている. 外陰部, 手指のBowen病はHPV感染との関連が強いことはよく知られているが, 足底のBowen病もHPVが発症に関与している可能性の高い病変であると考え.

Key words : Bowen病 (Bowen's disease), ヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus), 足底 (plantar)

はじめに

外陰部・手指のBowen病の発症には, しばしばヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus; HPV) 感染が関与していることが知られている. 検出されるHPVのほとんどは, 子宮頸癌の原因として知られるHPV16型などの, 粘膜型・ハイリスク型に属するHPVである^{1) 2)}.

今回我々は足底に生じ, 病変部から粘膜型・ハイリスク型であるHPV33型のDNAを検出したBowen病の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 72歳, 女性

主訴: 左足底の結節

既往歴・家族歴: 子宮頸癌などの外陰病変の既往はなく, その他特記する事はない

現病歴: 約2年前に左足底に褐色の皮疹があるのに気づく. 徐々に大きくなり, また少し隆起してきたため当科を受診した.

初診時臨床像: 左足底の土踏まず部に直径約5mmの淡褐色で, わずかに隆起し, 軽度角化した結節を認める (図1). ダーモスコピーでは, 淡褐色の無構造領域が見られた (図2). Hidroacanthoma simplexなどを疑い全摘生検した.

病理組織学的所見: 角層は肥厚し, 表皮全層性に腫瘍細胞が増殖する (図3-a). 細胞の配列はやや乱れ, 核の大小不同に加え濃染する核や複数の核小体を有する核が見られる. 異常角化細胞も散見

村尾 和俊 Murao Kazutoshi
山崎 佳那子 Yamasaki Kanako
久保 宜明 Kubo Yoshiaki
徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野
別刷請求先: 村尾和俊
徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町三丁目18-15

する。腫瘍の基底部では細胞は密に増殖し、核が重なりあう。顆粒層近く及び肥厚した角層内には胞体の明るいkoilocyteが多数見られる（図3-b）。免疫染色では、腫瘍細胞にp16^{INK4a}蛋白が発現していた（図3-c）。

HPVの検索²⁾³⁾：パラフィン包埋切片からDexpat（Takara）を用いてDNAを抽出し、HPVのL1領域に対するconsensus primer set（MY09/11）を用いてPCRを行った。病変部からは陽性バンドが得られた（図4）。PCR産物の遺伝子配列を調べたところHPV33型のDNAと一致した。抗HPV抗体（clone K1H8, Dako）を用いた免疫染色では、陽性細胞は検出されなかった。

治療と経過：切除断端に腫瘍細胞の残存はなく、追加切除はせずに経過観察している。

図1 初診時臨床像

左足土踏まず部に淡褐色で平坦に隆起する結節を認める

図2 ダーモスコピー像

淡褐色の無構造領域が見られる

図3a 病理組織像（HE染色，X100）

角層は肥厚し、表皮全層性に腫瘍細胞が増殖する

図3b 病理組織像（HE染色，X200）

腫瘍細胞は配列の乱れ、軽度の細胞異型を示し、顆粒層から肥厚した角層内には胞体の明るいkoilocyteを多数認める

図3c 病理組織像（免疫染色，X100）

腫瘍細胞はp16^{INK4}を発現している。

図4 PCR法によるHPVの検索

病変部から抽出したDNA (lane 2) から陽性バンドが得られた (M: サイズマーカー, 1: 陽性コントロール, 2: 自験例, 3: 陰性コントロール)

考 察

HPVは感染部位から粘膜型と皮膚型に、また悪性度からハイリスク型とローリスク型に大きく分類される。Bowen病から検出されるHPVは粘膜型、ハイリスク型に属するものがほとんどであり、子宮頸癌の原因として知られるHPV16型、33型によるものが多い。これらのハイリスク型HPVは、ウイルス癌蛋白質であるE6、E7が癌抑制遺伝子蛋白であるTP53、RB1をそれぞれ不活化することで細胞を癌化させると考えられている。RB1の不活化はnegative feedbackにより、RB1の上流に位置しその活性を制御する癌抑制遺伝子であるp16^{INK4a}蛋白の発現を亢進させる。子宮頸癌や頭頸部癌においては、p16^{INK4a}の過剰発現はHPV感染のマーカーになると考えられている。Bowen病においてもHPV感染例におけるp16^{INK4a}の過剰発現が報告されているが、HPVが検出されない症例でもp16^{INK4a}は発現していることが多く、Bowen病におけるHPV感染とp16^{INK4a}発現との関連ははっきりしていない²⁾⁴⁾⁵⁾。

HPVが検出されるBowen病は、主に外陰部と手指での発症例に多いが、他の部位のBowen病からもHPVが検出されることがある。我々は以前に142例のBowen病についてHPVの関連を検討したが、外陰部のBowen病では6/9例 (67.7%)、手指では0/9例 (0%)、そして外陰部・手指以外に

発症したBowen病では、11/133例 (8.3%) でHPVが検出された²⁾。

自験例では、足底に境界明瞭な褐色の結節を呈し、組織学的にはBowen病に合致する所見であった。これらの所見からはbowenoid papulosisを鑑別する必要がある。Bowenoid papulosisは40歳代程度までの若年者の外陰部に多発する黒褐色丘疹を特徴とし、組織学的にはBowen病と同様の所見を呈する。Sexually transmitted Infections (STI) として生じうることも知られ、基本的には外陰部に生じる疾患である。しかし、外陰部外に生じたbowenoid papulosisの報告も散見される^{6) 7)}。これらの症例のほとんどは若年者に発症し、外陰部の病変も併発している。また外陰部外の皮疹は、通常のbowenoid papulosisと同様に多発している。外陰部外に孤発性に生じたbowenoid papulosisの報告もまれながら見られるが、発症年齢はやはり若年者であり、皮疹はより丘疹状で組織学的にもHPV感染特有の所見が残っている症例が多い^{8) 9)}。自験例は、臨床・組織像からはbowenoid papulosisとの鑑別は難しいが、外陰部病変を伴わない、77歳という高齢女性の足底に生じた単発性の結節であり、bowenoid papulosisではなく、Bowen病であると考えた。

本症例では、病変部からHPV33型が検出された。Bowen病が足底に生じる事はまれであり、平林らによる東海大学皮膚科における統計では、129例のBowen病のうち、足底発症例は1例のみである¹⁰⁾。また、これまでに内外から報告された足底発症のBowen病は、自験例を含めてわずか14例である^{12)~22)}。これら14例のうち、9例でHPVの検索が行われているが、興味深いことに、7例 (78%) でHPVが検出されている。HPVが検出されなかった2例では、HPVの検索は免疫染色のみで行われているが、免疫染色によるHPVの検出感度は高いとは言えず、HPVの関与は完全には否定できないと思われる。病変部から検出されたHPVのタイプはHPV16型が5例と最も多く^{4) 5) 14) 15) 17)}、次いでHPV18型が2例^{5) 17)}、33型¹⁶⁾と56型¹⁶⁾が1例ずつで、いずれも粘膜型・ハイリスク群に属するHPVである。自験例はHPV33型が検出された第2

例目の足底Bowen病となる。

通常子宮頸部などの外陰部に存在する粘膜型HPVが、どのように足底に播種されるのかは明らかではない。手指への感染に関しては、自己の外陰からの直接の接触感染が示唆されている²³⁾。このため足底へのHPV播種も、手指を介した感染による機序が推測される。

以上、足底に発症しHPVを検出したBowen病の1例を報告した。外陰部、手指のBowen病だけでなく、足底のBowen病もHPVが発症に関与している可能性が高い病変であると考ええる。

文 献

- 1) Ikenberg H et al: Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983; 32: 563-565.
- 2) Murao K et al : Human papillomavirus infection in Bowen disease: Negative p53 expression, not p16^{INK4a} overexpression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease. *J Dermatol* 2014; 41: 878-884.
- 3) Perrons C et al: Detection and genotyping of human papillomavirus DNA by SPF10 and MY09/11 primers in cervical cells taken from women attending a colposcopy clinic. *J Med Virol* 2002; 67: 246-252.
- 4) Reuschenbach M et al: High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1334-1341.
- 5) Marián Švajdler Jr et al: Human papillomavirus infection and p16 expression in extragenital/extraungual Bowen disease in immunocompromised patients. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 751-757.
- 6) Rüdinger R et al: Human papillomavirus-35-positive bowenoid papulosis of the anogenital area and concurrent human papillomavirus-35-positive verruca with Bowenoid dysplasia of the periungual area. *Arch Dermatol* 1989; 125: 655-659.
- 7) Degener AM et al: Human papillomavirus-32-positive extragenital Bowenoid papulosis (BP) in a HIV patient with typical genital BP localization. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 619-622.
- 8) Oh SH et al: Isolated extragenital bowenoid papulosis of the toe-webs. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 212-213.
- 9) Lee HJ et al: A case of isolated bowenoid papulosis of the nipple. *Ann Dermatol* 2014; 26: 381-384.
- 10) 平林 香ほか：足底に生じたBowen病-東海大学医学部付属病院皮膚科におけるBowen病の集計-. *臨皮* 2005; 59: 319-322.
- 11) Allen RB, Richardson DR, Futrell JW: Bowen's disease of the plantar arch. *Cutis* 1979; 23: 805-807.
- 12) Grekin RC, Swanson NA: Verrucous Bowen's disease of the plantar foot. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10: 734-736.
- 13) Kettler AH et al: Detection of human papillomavirus in nongenital Bowen's disease by in situ DNA hybridization. *Arch Dermatol* 1990; 126: 777-781.
- 14) 高橋和宏, 加藤泰三：ヒト乳頭腫ウイルスDNA type 16, type 18を検出した足底、足背の疣贅状ボーエン病. *Skin Cancer* 1992; 7: 84-86.
- 15) 岡崎 正ほか：両側の足底穹窿部に生じた多発性ボーエン病の1例. *皮膚* 1992; 34: 320-322.
- 16) 山田義貴ほか：足底のボーエン病の1例. *皮膚臨床* 1994; 36: 1368-1369.
- 17) 天谷美里, 小宅慎一, 山城将臣：足白癬として治療されていた多発性Bowen病の1例. *皮膚臨床* 2004; 46: 388-389.
- 18) Murao K et al: Bowen's disease on the sole: p16^{INK4a} overexpression associated with

- human papillomavirus type 16. Br J Dermatol 2005; 152: 170-173.
- 19) 本間英里菜ほか：足底に生じたBowen病の1例. 臨皮 2007; 61: 1085-1088.
- 20) Hara H et al: Detection of human papillomavirus types 33 and 56 in extragenital Bowen's disease involving the sole. Eur J Dermatol 2010; 20: 663-664.
- 21) Turlaki A et al: Genetically proven Mal de Meleda complicated by Bowen's disease of the sole. Eur J Dermatol 2011; 21: 292-294.
- 22) Yamanaka-Takaichi M et al: Relationship between dermoscopy and pathology in a case of clonal-type pigmented Bowen's disease: observation with vertical-view dermoscopy. J Dermatol 2019; 46: 436-439.
- 23) Forslund O et al: DNA analysis indicates patient-specific human papillomavirus type 16 strains in Bowen's disease on fingers and in archival samples from genital dysplasia. Br J Dermatol 1997; 136: 678-682.

A case of Bowen disease on the sole associated with human papillomavirus type 33

Kazutoshi Murao, Kanako Yamasaki, and Yoshiaki Kubo

Department of Dermatology, Tokushima University Graduate School of Medical Science

A 72-year-old Japanese female presented with a skin lesion on her left sole. The lesion developed two years ago and was gradually increasing in size. Physical examination revealed a light brown, slightly hyperkeratotic lesion on her left sole. Histological examination of an excisional biopsy specimen demonstrated hyperkeratosis, papillomatosis, and acanthosis. There were many koilocytes in the upper epidermis and cornified layer. Human papillomavirus (HPV) DNA was detected in the lesion using polymerase chain reaction (PCR) and it was identified as HPV type 33 by direct sequencing of the PCR product. The sole is a rare site for Bowen disease, but many reported cases were related to mucous-type HPV infection. Bowen disease occurring on the sole of the foot should be considered as HPV-related lesion.