Keratoachantoma と Actinic keratosis

多発性日光角化症に併発した
ケラトアカントーマの1例

山田 夏恵* 小見 浩子* 近藤 恵* 岡島 光也*
佐々木哲雄* 長谷 哲男* 中嶋 弘*

Summary

We reported a patient with actinic keratosis and keratoachantoma. Both tumors were on her dorsum pedis. Since those area were notably close, to investigate the cause of diseases, immunohistochemical staining and TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) method were performed on theses skin samples.

P53 immunoreactivity was not observed in the keratoachantoma, and positive staining was seen in the actinic keratosis. In contrast, apoptosis was not detected on the actinic keratosis and was well detected on the central and peripheral portion of keratoachantoma. This suggests P53 immunoreactivity and detection of apoptosis are very beneficial methods for differentiation of diagnosis of keratoachantoma and squamous cell carcinoma.

Key words : Keratoachantoma, P53, Apoptosis, Squamous cell carcinoma,
Actinic keratosis

はじめに

日光角化症は中高年者の裸露部に好発する表皮内癌で、長期にわたる日光暴露と関連して生じ、有棘細胞癌に進展するものも少なくない。

他方、ケラトアカントーマは毛組織上皮由来の良性腫瘍で、なんらかの誘因が加わって毛嚢の角化を伴う反応性上皮増殖をきたす良性腫瘍と考えられており、誘因としてはウイルスや日光照射、外傷等があげられている¹⁾。ほぼ同時期に比較的近い部位に日光角化症とケラトアカ

ントーマを生じた症例を経験したので、免疫組織化学と TUNEL 法による検討も含めて報告する。

症 例

患 者：90 歳，女性

主 訴：左足背の紅斑，左一趾内側縁の腫瘤

初 診：1998 年 4 月 21 日

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2 年位前から左足背の紅斑に気付くも放置。徐々に拡大したため近医受診。ステロイド外用にて改善しないため 1998 年 4 月 21 日，当科へ紹介された。1998 年 5 月頃より左第一趾疣贅状病変にクリオセラピーを施行したところ，急速に増大したため，同年 8 月 10 日，再

* Natsue YAMADA, Hiroko KOMI, Megumi KONDOU, Mitsuya OKAJIMA, Tetsuo SASAKI, Tetsuo NAGATANI, Hiroshi NAKAJIMA：横浜市立大学皮膚科学教室

受診した。

現 症：初診時、左足背に数個の鱗屑を伴う浸潤性紅斑が認められ、最も大きいものは1.3×1.2cm大で中央がやや隆起していた(図1)。

再診時左第一趾内側縁にドーム状に隆起する境界明瞭な15mm大の光沢のある紅色の腫瘤があり、中央部にはびらんをとまっていた(図2)。

治療および経過：足背の病変については日光

角化症を疑い、散在する病変を一塊として、辺縁より1cm離して切除術を施行した。また左第一趾の腫瘤はケラトアカントーマやSCCを疑い全摘術を施行した。

病理組織学的所見：足背病変の弱拡大像では表皮の角質増生・不全角化がみられ、真皮に向かい増殖していた(図3a)。真皮乳頭層には炎症性細胞浸潤が認められ、基底膜の連続性は保たれていた。腫瘍細胞は大型で核細胞質比の高

図1. 初診時臨床像(1998年4月)
左足背の鱗屑を伴う数個の浸潤性紅斑

図2. 再診時臨床像(1998年8月)
左一趾内側縁のドーム状に隆起し中央に角栓を伴う境界明瞭な腫瘤

図3. 日光角化症の組織像(H.E.染色像)
a:弱拡大(×132), b:強拡大(×500)(1998年5月)

図4. ケラトアカントーマの組織像 (H. E. 染色像)
a: 弱拡大 (×33), b: 強拡大 (×250) (1998年8月)

図5. 日光角化症のP53染色像 (×330)
日光角化症の腫瘍細胞にびまん性に陽性像が
みとめられる

いものが多く、一部に異常角化細胞や核分裂像が認められた (図3b)。以上の所見より日光角化症と診断した。

第一趾の腫瘍の弱拡大像では全体として左右対称で中心に大きな角栓をもつ不規則な噴火口様陥凹がみられ、両側から表皮が唇状に延長して中心角化物に向かい菲薄になっていた (図4a)。下層の境界部は境界明瞭だった。腫瘍細胞はスリ硝子様細胞質を持ち、外毛根鞘性角化を示していた (図4b)。腫瘍細胞間には炎症性細胞の浸潤が多く認められた。以上の所見よりケラトアカントーマと診断した。

免疫組織化学所見: 日光角化症では P53 (図

図6. 日光角化症の TUNEL 法によるアポトーシスの検出 (蛍光顕微鏡による観察)
アポトーシスはほとんど検出されなかった

5), Ki-67 および PCNA 染色はびまん性に陽性であった。ケラトアカントーマでは P53 染色は陰性, Ki-67 および PCNA 染色は腫瘍辺縁部のみ陽性であった。

TUNEL 法によるアポトーシスの検出: TaKaRa *In Situ* Apoptosis Detection Kit (宝酒造株式会社) を用いてホルマリン固定パラフィン切片について行った。蛍光顕微鏡および光学顕微鏡で観察した。日光角化症ではほとんど検出

図7. ケラトアkantomaのTUNEL法によるアポトーシスの検出（蛍光顕微鏡による観察）
腫瘍の中央陥凹周辺にアポトーシスが多数検出される

されなかったが（図6），ケラトアkantomaでは腫瘍の下層辺縁，中央陥凹周辺に多数検出された（図7）。

考 察

同一症例ではほぼ同時期に足背，第一趾内側縁という比較的近い部位に日光角化症，ケラトアkantomaを生じたため，その病因を検討するため幾つかの免疫組織学的染色とTUNEL法を施行した。ケラトアkantomaではP53が染色される細胞はほとんど検出されなかったことは多数の細胞に陽性像の認められた日光角化症とは対照的であった。また日光角化症ではアポトーシスはほとんど検出されなかったが，ケラトアkantomaでは多数検出でき，この点でも対照的であった。

P53は細胞のDNA損傷時に増加し，G1停止，またはDNA修復が不可能なときにアポトーシスを引き起こす癌抑制遺伝子産物である²⁾。皮膚紫外線発癌過程ではまずRAS oncogeneの変異がおこり，ついでP53の変異が大きく関わっていることは周知の事実である³⁾。日光角化症，

有棘細胞癌ではP53が染色される細胞は多数認められる⁴⁾が，ケラトアkantomaでもP53が染色されたという報告はある⁵⁾。しかし，九州大学の江上ら⁶⁾によれば，P53はケラトアkantomaでは8例中1例でのみ腫瘍塊の辺縁のみが染色されるperipheral patternを示し，21例中5例にdiffuse pattern，3例にperipheral patternを示すSCCとはP53の発現に関しては大きな差がある。同様にPCNA，Ki-67についてもSCCではdiffuse patternを示し，ケラトアkantomaではperipheral patternを示すと報告している。我々も本症例についてPCNA，Ki-67の染色を行ったが日光角化症病変ではdiffuse patternに，ケラトアkantomaではperipheral patternを示し江上らの報告と同様であった。

次にP53の発現とアポトーシスの関連については，本症例ではケラトアkantomaではP53の発現は認められず，アポトーシスが著明であったが，日光角化症ではP53の発現が著明であり，アポトーシスはほとんど認められなかった。すなわち，ケラトアkantomaでは日光角化症やSCCと異なり，P53によるDNA修復の監視機構が働き，何らかの原因により増殖した腫瘍細胞をアポトーシスに陥らせているものと考えられた。このこととケラトアkantomaに自然消退例があることは何らかの関係があるのかもしれない。

本症例の場合は日光角化症とほぼ同時期に比較的近い部位にケラトアkantomaを生じたため，SCCとの鑑別を行うにあたって，慎重を要した。P53染色，アポトーシスの検出はともに両者の鑑別に補助的診断として有用であると思われた。

文 献

- 1) 本間真：良性腫瘍の表皮性腫瘍および表皮増殖：現代皮膚科学大系9（山村雄一，他編），中山書店，東京，1983，43-49。

- 2) Lane, D.P. : Cancer. P53, guardian of the genome. Nature, 358 : 15-16, 1992.
- 3) 市橋正光 : 日光と皮膚癌, 臨床皮膚科, 47 : 73-79, 1993.
- 4) 長谷哲男, 山田利恵, 小野秀貴, 他 : 紫外線と皮膚の老化—日光角化症, 有棘細胞癌における癌抑制遺伝子産物発現について—. 横浜医学, 49 : 608, 1998.
- 5) McGregor, J.M., Yu, C.C-W., Dublin, E.A., et al. : Aberrant expression of P53 tumour-suppressor protein in non-melanoma skin cancer. Br. J. Dermatol., 127 : 463-469, 1992.
- 6) 江上賀子, 増野年彦, 今山修平, 他 : Keratoacanthoma と Squamous Cell Carcinoma の免疫組織化学的検討. 西日皮膚, 58 : 625-627, 1996.