汗孔角化症

播種性表在性光線性汗孔角化症

三橋善比古*

Disseminated superficial actinic porokeratosis

Yoshihiko Mitsuhashi, M.D.*

* Department of Dermatology, Yamagata Univ. School of Medicine

Porokeratosis is a keratotic dermatosis which shows keratotic plaques or papular lesions, those are histologically characterized by cornoid lamella formation. It may show autosomal dominant inheritance. Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP) is a type of porokeratosis which is provoked by chronic sun light exposure. Porokeratosis is a cancer prone disease which causes mainly squamous cell carcinoma and less commonly basal cell carcinoma or Bowen's disease. It has been shown that DSAP developed cutaneous carcinomas in 3.3%; on the other hand, disseminated superficial porokeratosis in 25.0%, localized type in 22.8%, and linear type in 15.9%.

When the lesions of porokeratosis show inflammatory changes, rapid growth or ulcer formation, histopathological examinations should be done to detect early malignant changes. Recently a disease-associated gene was detected to localize on 12q23.2-24.1; however, precise functions of the gene are not clear. [*Skin Cancer (Japan)* 2003; 18: 132-135]

Key words: Porokeratosis, DSAP, Cornoid lamella, Squamous cell carcinoma

はじめに

汗孔角化症とは、大型または小型の角化局面を形成し、組織学的に cornoid lamella と異常角化を特徴とする疾患である。臨床的特徴によっていくつかの亜型に分けられる。腎移植後や HIV 感染などの免疫抑制状態で生じたり、

PUVA 療法や放射線治療を行った部位に局限して生じることがあり、また、常染色体優性遺伝を示して家系内に多発することもしばしば観察される¹⁾。

汗孔角化症の病変部から有棘細胞癌などの悪性腫瘍が発生することがあり、臨床的に注目される。今回、露光部に好発する播種性表在性光線性汗孔角化症 (DSAP) を主体に、汗孔角化症全体について臨床的特徴と悪性化についてまとめる。

* 山形大学医学部情報構造統御学皮膚科学分野

汗孔角化症の臨床所見と分類

汗孔角化症の臨床症状は、その大きさに拘わらず、それぞれの個疹は中央が萎縮し辺縁が隆起して、外側に細い陥凹 (furrow) のある角化局面を示す。角化が著明な例では中央の萎縮がみられない。組織所見で、不全角化を伴う角柱 (cornoid lamella) を形成し、この部の表皮細胞に異常角化を認める (図 1, 2)。真皮上層に色素失調とリンパ球浸潤がある。臨床的形態の違いから種々の亜型が知られている (表 1)。

- 1) 古典型 (Mibelli) : 径 1 ~ 数 cm の角化局面が単発または数個生じる。
- 2) 播種性表在性光線性汗孔角化症 (DSAP) : 青年期以降に、環状色素沈着を伴う小型角化局面が、顔面、手背、前腕などの露光部に多発する (図 3)。初発疹は角化性丘疹である²⁾。
- 3) 播種性表在性斑状汗孔角化症 : DSAP は露光部に限局するとされるが、非露光部にも播種状に表在性病変が生じる例が稀ならずみられる。このような例は、播種性表在性汗孔角化症と呼ばれることが多いが、性格づけがあいまいである。我々はこのようなもののうち、初発疹が丘疹ではなく小型の斑であるものを、DSAP と区別して播種性表在性斑状汗孔角化症という名称を提唱した³⁾。この亜型の初発疹は褐色斑である。中年から老年期に、

掌蹠を除く四肢、顔面の他、腋窩、臀部など全身に発生する。角化の程度は軽く色素斑が主体である (図 4)。

- 4) 掌蹠を含む播種性汗孔角化症 : 掌蹠を含む全身に散在する。個疹は小点状角化性である。
- 5) 掌蹠点状角化型汗孔角化症 : 手掌、足底に限局して小点状角化性皮疹が生じる。
- 6) 線状、列序型 : 小児期から、Blaschko 線上に線状または列序性に出現。胎生初期の体細胞突然変異による遺伝的モザイクと考えられる。
- 7) 巨大単発型 : 大型の角化局面が単発する。
- 8) 発疹性炎症性汗孔角化症

発疹性に生じ、紅斑を伴い、組織で好酸球浸潤を示すもの⁴⁾。

図 2. 汗孔角化症の組織像
線状型でみられた大型の cornoid lamella.
著明な異角化を認める。H.E.染色

図 1. 汗孔角化症の組織像
表在型でみられた小型の cornoid lamella.
H.E.染色

表 1. 汗孔角化症の臨床分類

●代表的 5 型
・古典型 (ミベリ型)
・限局型
・線状型
・播種状表在型
・播種状表在性光線性汗孔角化症 ²⁾
●稀なもの
・掌蹠点状型
・掌蹠と全身に生じる型
・発疹性炎症性汗孔角化症 (Kanzaki ⁴⁾ , 1992)
・播種状表在性斑状汗孔角化症 (三橋 ³⁾ , 1990)

汗孔角化症の発症機序

汗孔角化症は、病変を惹起する遺伝子異常を持つ表皮細胞クローンの増殖と考えられている¹⁾。発症誘因としてこれまでに、遺伝の他、AIDS 罹患や免疫抑制薬の使用、白血病や悪性リンパ腫などによる免疫抑制状態、日光曝露、放射線照射⁵⁾、C型肝炎ウイルス感染、外傷などが知られている(表2)。

具体的な発症機序は不明であるが、角化異常を生じる遺伝子異常が生来備わっており、この遺伝子の残りの一方にも何らかの異常、例えば

異質性喪失(LOH)などが生じた時に癌化する可能性がある。また、角化異常を生じる遺伝子異常が同時に癌化にも関連している可能性もある。

最近、DSAPの中国人大家系の遺伝子調査で、疾患遺伝子が12番染色体長腕12q23.2-24.1に局在することが報告された⁶⁾。この範囲にはDarier病の原因遺伝子ATP2A2が含まれるが、検索の結果この遺伝子に異常はみられなかったという。この付近にはこの他にこれまでに知られた角化と関連する遺伝子、あるいは癌抑制遺伝子は存在しない。

汗孔角化症の悪性化

汗孔角化症の病変部から有棘細胞癌、基底細胞癌、Bowen病などが生じることが知られている。その頻度は、大塚¹⁾の調査によれば全体で13.9%であったという。亜型別の悪性化頻度は、播種状表在型が最も多く25.0%で、次いで限局型が22.8%、線状が15.9%、古典型が12.0%であった(表3)。DSAPが悪性化する頻度は3.3%で他の病型に比べて低いという結果であった。これらの結果は、報告された症例を集計して導き出されたものである。悪性化した場合には報告することが多いと思われるので、悪性化したものの割合が多くなっている可能性が高い。従って、実際の悪性化率はこれより低いものと思われる。

悪性化するまでの期間をみると、平均で36.7

図3. 播種状表在性光線性汗孔角化症の臨床像
前額部

図4. 播種状表在性斑状汗孔角化症の臨床像
右大腿伸側

表2. 汗孔角化症の発症誘因

1. 遺伝(常染色体優性遺伝, 12q23.2-q24.1?)
2. 免疫抑制
 - 1) AIDS
 - 2) 免疫抑制薬(シクロスポリン, 副皮ステロイド)
 - 3) 白血病, 悪性リンパ腫
3. 日光曝露(紫外線)
4. 放射線照射
5. C型肝炎ウイルス
6. 外傷

年と長期を要していた¹⁾ (表4)。病型別では線状が48.9年と最も長く、次いで播種状表在型が41.6年であった。他の病型でも20年以上で、DSAPは20.3年と他の病型に比べると短い傾向がみられた。線状型は小児期に発症することが多く、他の病型は成年期に生じる。悪性化は、いずれの病型でも高齢に達してからと思われる。

しかし、比較的若年で悪性化した例も報告されている。Murataら⁷⁾はDSAPの多発家系で、DSAPの皮疹に加えて左半身に複数の線状汗孔角化症が生じている61歳女性患者に、線状部分にのみ9カ所の有棘細胞癌が発生したと報告した。このような例は、DSAPを生じる全身的な遺伝子変位がある個体に、体細胞レベルで対

立遺伝子に、LOHなどのもう1つの異常が加わって、線状の高度の病変が生じたと考えられる。正常の個体に体細胞突然変異が生じて発症する通常のモザイクに対して、このようにすでに変異がある個体にさらに変異が生じて2種の病変が発生するものを2型モザイクと呼んでいる。このような場合は、悪性化が通常より早期に、かつ多発性に生じる可能性があるので注意が必要である。

急速な増大、難治性潰瘍の形成、炎症所見の出現などは汗孔角化症の悪性化の徴候と考えられる。このような場合には積極的に生検を行い、組織を確認するべきと考える。

文 献

表3. 汗孔角化症各亜型の悪性化率¹⁾

病 型	症例数	悪性化例数 (%)	占有率
古典型	108	13 (12.0)	24.5
限局型	57	13 (22.8)	18.9
線状型	63	10 (15.9)	18.9
播種性表在型	56	14 (25.0)	26.4
DSAP*	92	3 (3.3)	5.7
掌蹠点状型	3	0	
全体	381	53 (13.9)	100.0

*DSAP：播種状表在性光線性汗孔角化症

表4. 汗孔角化症各亜型の悪性化までの期間¹⁾

病 型	平均悪性化年齢 (歳)	平均罹患期間 (年)
古典型	61.2	30.3
限局型	57.2	22.2
線状型	58.9	48.9
播種性表在型	61.6	41.6
DSAP*	50.7	20.3
全体	59.7	36.7

*DSAP：播種状表在性光線性汗孔角化症

- 1) 大塚藤男：汗孔角化症，最新皮膚科学大系第7巻「角化異常性疾患」，玉置邦彦・総編集，中山書店，東京，2002，p168-p175
- 2) Chernosky ME and Freeman RG：Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP). Arch Dermatol, 96：611-624, 1967
- 3) 三橋善比古，他：播種状汗孔角化症の臨床分類～播種状表在性斑状汗孔角化症の提唱～．臨皮，44：771-777, 1990
- 4) Kanzaki T, Miwa N, Kobayashi T, Ogawa S：Eruptive pruritic papular porokeratosis. J Dermatol, 19：109-112, 1992
- 5) 今 淳，他：慢性放射線皮膚炎の皮疹部に発症した汗孔角化症の1例，皮膚臨床，43：1089-1091, 2001
- 6) Xia JH, et al：Identification of a locus for disseminated superficial actinic porokeratosis at chromosome 12q23.2-24.1. J Invest Dermatol, 114：1071-1074, 2000
- 7) Murata Y, et al：Type 2 segmental manifestation of disseminated superficial porokeratosis showing a systematized pattern of involvement and pronounced cancer proneness. Eur J Dermatol, 11：191-194, 2001

「汗孔角化症」に対するコメント

筑波大学臨床医学系皮膚科 大塚 藤男

汗孔角化症（PK）には皮疹が日光曝露部に一致して分布し，夏期に悪化する disseminated superficial actinic porokeratosis（DSAP）なる病型があり，紫外線曝露の発症における重要性が指摘されている。一方，免疫抑制状態，例えば臓器移植後の免疫抑制薬使用時や，エイズその他の免疫不全患者に PK が発症することもよく知られている。紫外線は 1）皮膚の局所免疫能を低下させる，2）培養 PK 細胞に対し細胞傷害や染色体異常惹起に特別な作用を持たない，3）DSAP の発癌率は 3.3% と他の病型と比して著しく低いなどの諸点を考えると DSAP の皮疹は紫外線の直接作用により生ずるのではなく，むしろ免疫能の低下を介して発症している可能性が高い。PK 皮疹の癌化は文献的検索で大きい皮疹に起こることが分かっている。癌化と関連する病理組織像や細胞学的各種パラメーターを検討しても大きい皮疹は小さい皮疹より明らかに癌化する可能性が高い。DSAP の皮疹は小さく，大きくはならない。このような形態上の特徴も DSAP の低い癌化率の一面を説明しているように思う。

なお，最近 30 年間に本邦で約 330 例の PK が報告されているが，そのうち 88 例が DSAP である。残念ながら発症因子としての日光，紫外線曝露が十分に吟味されずに報告されている例が多いように思われる。