角化症, Bowen 病, 有棘細胞癌の合併例

多発性の老人性角化症, Bowen 病および有棘細胞癌
の合併例

鳥居 靖史* 高田 実* 坂井 秀彰* 廣根 孝衛*

Summary

A 74-year old man developed 2 squamous cell carcinomas, 2 Bowen carcinomas, 4 Bowen's disease and multiple senile keratoses on his lower legs and genitalia. Immunohistochemistry for p53 protein revealed that 20 out of 30 (67%) excised lesions expressed mutant p53 protein. Although the patient had no history of arsenic ingestions, tar was suspected as a carcinogenic agent.

緒 言

上皮性皮膚悪性腫瘍の発癌に関与する因子として砒素, タール, 紫外線, 放射線, ヒト乳頭腫ウイルス等が知られている¹⁾。最近我々は外陰部および下肢に有棘細胞癌, Bowen 癌, Bowen 病および老人性角化症が多発した症例を経験したので, 発癌因子に関する若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 74歳, 男性

初 診: 平成4年7月15日

家族歴: 特記事項はない。

職業歴: 27歳より3年間中国においてコース製造工場の現場監督として勤務した。30歳より骨董品店を経営している。

既往症: 29歳時睾丸腫張のため約2週間の服薬治療を受けた。42歳時に胃癌の手術。砒素剤の投与を受けたことはないという。

現病歴: 2年前に陰囊・亀頭包皮・腹部・両下腿の腫瘤や角化性病変に気付いた。6ヵ月前右下腿に腫瘤が生じ, 徐々に増大してきたが, 1ヵ月前潰瘍化した。

現 症: 右下腿の内側に潰瘍化した27×23mmの腫瘍(図1), 陰囊底面に小びらんを伴う30×15mmの肥厚性暗褐色局面(図2), また亀頭包皮の外板にはびらんした26×16mmの紅色腫瘍(図3)が存在していた。両下腿の伸・屈側, 大腿部, 亀頭包皮および下腹部に米粒大から大豆大までの角化性丘疹または角化性局面が30個以上あり, いずれも表面に少量の鱗屑が付着していた(図4)。全身皮膚の瀰漫性色素沈着や手掌・足底の点状角化性病巣は認められなかった。

臨床検査成績: 尿, 血液像, 肝機能, 腎機能, 血清電解質, SCC 関連抗原は正常範囲内, 胸部X線像, 胸腹部X線CT, 腹部エコーおよびGa-60ガリウムシンチグラフィーで異常所見は認め

*Yasushi TORII, Minoru TAKATA, Hideaki SAKAI, Takae HIRONE: 金沢大学皮膚科教室

図 1. 右下腿の腫瘍

図 2. 陰囊底面の暗褐色局面

図 3. 亀頭包皮の紅色腫瘍

図 4. 左下腿伸側の角化性丘疹

られず、上部・下部消化管透視および内視鏡検査では胃切除後吻合部潰瘍とS状結腸ポリープ以外に異常は認められなかった。血液ガス分析は正常範囲内であったが、呼吸機能検査でCO拡散能の軽度の低下が認められた。毛髪および足底の角質の砒素含有量はそれぞれ0.16 ppm, 0.40ppmで、正常範囲内であった。

治療および経過：ペプロマイシン 5 mg/日 10日間筋注後右下腿の腫瘍は著しく縮小したが、陰囊および亀頭包皮の腫瘍は不変であった。注射終了36日後にこれらの腫瘍をすべて切除し、右下腿の皮膚欠損部には分層植皮術を施行した。同時に、下腹部、亀頭包皮および下肢の角化性丘疹および局面を32個切除した。術後

10ヵ月経過したが再発や転移は認められない。

病理組織学的所見：(1)右下腿の腫瘍：表皮は欠損し、真皮上層から下層に角化傾向の強い表皮有棘細胞様細胞から成る腫瘍塊が多数存在していた(図5)。真皮下層の腫瘍細胞巢の周囲には炎症性細胞浸潤がみられた。有棘細胞癌と診断した。(2)陰囊の腫瘍：表皮は表皮突起の延長を伴って不規則に増殖し、表皮の全層にわたり異型性を示す表皮細胞が存在していた。真皮上層には炎症性細胞浸潤が存在し、一部に有棘細胞様細胞の小胞巣が認められた。Bowen癌と診断した。(3)亀頭包皮の腫瘍：表皮突起の不規則な延長を伴う表皮増殖、表皮全層における腫瘍細胞の増殖、および異型性を示す腫瘍細胞の真

皮上層への浸潤がみられた(図6)。なお、真皮上層には好酸球や形質細胞が混在する炎症性細胞浸潤がみられた。Bowen 癌と診断した。(4)両下肢、亀頭包皮および下腹部の角化性小腫瘍：切除された32個の病巣中1病巣は有棘細胞癌、4病巣はBowen 病、その他の27病巣は老人性角化症であった(図7)。

p53蛋白の免疫染色：パラフィン切片をp53蛋白モノクローナル抗体DO7(Novocastra 社)とヒストファインキット(ニチレイ)を用いて免疫染色した²⁾。表1に示したように、有棘細胞癌の病巣の50%、Bowen 病の病巣の100%およ

び老人性角化症の病巣の70%においてp53蛋白の発現が検出された。p53蛋白の発現は、有棘細胞癌では主に角化傾向の乏しい腫瘍細胞においてのみ、Bowen 病では表皮全層の腫瘍細胞において(図8)、老人性角化症では表皮下半部に存在する異型細胞において認められた。

表1. p53蛋白染色の成績

有棘細胞癌	50% (1/2)
ボーエン癌	0% (0/2)
ボーエン病	100% (3/3)
老人性角化腫	70% (16/23)
合計	67% (20/30)

図5. 右下腿の腫瘍の組織像(HE染色)
真皮内に角質真珠を伴う腫瘍細胞巣が存在し、周囲に稠密な炎症性細胞浸潤がみられる

図6. 亀頭包皮の腫瘍の組織像(HE染色)
表皮の全層に異型表皮細胞が存在する。真皮上層にはびまん性の炎症性細胞浸潤と少数の腫瘍細胞巣がみられる

図7. 左下肢の小腫瘍の組織像(HE染色)
表皮の基底層とその1,2層上層に異型表皮細胞がみられる

図8. Bowen 病の p53蛋白免疫染色像
表皮のほぼ全層にわたり p53蛋白陽性細胞が多数みられる

考 察

職業性砒素中毒や無機砒素剤服用歴のある患者に有棘細胞癌, Bowen 病およびそれらの前駆病変が多発しうことはよく知られている³⁾。木村ら⁴⁾は, 砒素との接触は明らかなでないが多発性角化性皮疹と有棘細胞癌を生じた症例を報告し, 微量の砒素が環境に広く存在しているのでこのような症例では砒素との関係を全く否定することはできないと述べている。荒田ら⁵⁾は Bowen 病と前駆病変が多発し, 手掌・足底に角化性小丘疹がある 2 例を報告し, 裏付けはないが砒素との関係を推定している。自験例では, 砒素化合物との職業的接触や砒素剤服用歴はなく, 慢性砒素中毒患者にしばしばみられるような黒皮症や手掌・足底の点状角化性病巣は認められず, また毛髪および足底の角質の砒素含有量はいずれも正常範囲内であり, 腫瘍発生に対する砒素の関与について裏付けは得られなかった。

皮膚癌に関する砒素以外の発癌因子としてコールタールもよく知られている。コールタールには 3,4-ベンツピレン, メチルコラントレン等の発癌物質が含まれ, その反復接触により皮膚に乳頭腫や有棘細胞癌を生ずることが知られている。タールによる有棘細胞癌の好発部位は職業的にタールに接触しやすい部位, すなわち頭部・顔面・陰囊・前腕である⁶⁾。自験例は副産物としてコールタールが乾留採取されるコークス製造に従事していたことがあり, また下腿・陰囊・亀頭包皮に腫瘍が多発していたことから, タールの関与が強く推測されたがしかし確証は得られなかった。

さて, p53 遺伝子は第 17 染色体の短腕に存在する癌抑制遺伝子であり, 変異型 p53 蛋白を免疫組織化学的に検出することによりその異常を

間接的に知ることができる。変異型 p53 蛋白は日光角化症, Bowen 病, 基底細胞癌および有棘細胞癌において検出されているが, その頻度は種々である⁷⁾⁸⁾。自験例でも切除された前癌性ならびに癌性病変の 30 病巣中 20 病巣 (67%) に p53 蛋白の発現が検出され, 不明の発癌因子により p53 遺伝子の変異が高頻度に惹き起こされていることが示唆された。なお, 変異誘発因子の種類により p53 遺伝子の点突然変異の部位が異なり, 特定の塩基転換を起こすことが知られているので⁹⁾, 将来 p53 遺伝子の突然変異に関する遺伝子レベルの解析が変異誘発因子の推定に役立つことが期待される。

文 献

- 1) 緒方克己, 井上勝平, 出盛允啓, 他: 発癌因子よりみた Bowen 病. 皮膚臨床, 24: 545-556, 1982.
- 2) 松井裕, 高田実, 広根孝衛: 上皮性皮膚腫瘍における p53 蛋白の異常発現. Skin Cancer, 8: 321-324, 1993.
- 3) 濱田稔夫: 現代皮膚科学大系, 20A, 山村雄一, 他編, 中山書店, 東京, 1985, 231-236.
- 4) 木村俊次, 長島正治: 多発性角化性皮疹と有棘細胞癌との合併例. 臨皮, 30: 219-226-1976.
- 5) 荒田次郎, 大野公郎: Bowen 病様病変の多発した 2 例についての臨床的・組織学的検討. 日皮会誌, 85: 217-234, 1975.
- 6) Ross, P.: Occupational skin lesions due to pitch and tar. Br Med J, 2: 369-374, 1948.
- 7) McGregor, J.M., Yu, C.C-W., Dublin, E.A., et al.: Aberrant expression of p53 tumour-suppressor protein in nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol, 127: 463-469, 1992.
- 8) Ro, Y.S., Cooper, P.N., Lee, J.A., et al.: p53 protein expression in benign and malignant skin tumours. Br J Dermatol, 128: 237-241, 1993.
- 9) Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., et al.: p53 mutations in human cancers. Science, 253: 49-53, 1991.