

マルホ皮膚科セミナー

2011年1月6日放送

第109回日本皮膚科学会総会⑭

教育講演26「全身と皮膚」より

「内臓悪性腫瘍を検索すべき皮膚疾患」

獨協医科大学越谷病院 皮膚科教授
片桐 一元

はじめに

内臓悪性腫瘍を検索すべき皮膚疾患について述べさせていただきます。

皮膚病変から内臓悪性腫瘍を見いだすことは皮膚科診療の醍醐味の一つと言えます。また、その反面、見落とすことは患者さんにとって大きな不利益となります。本日紹介させていただく疾患には私も未だ経験していない疾患も含まれ、実際の診療では遭遇する機会はそれほど多くないかもしれませんが、しかし、これらの疾患を常に念頭において診療に当たることは皮膚科医の重要な責務であり、自分の診療の幅を広げることにもなると思います。

本日は狭義のデルマトロームといえる高頻度に内臓悪性腫瘍を合併する皮膚疾患に加え、内臓悪性腫瘍合併の頻度はそれほど高くないが日常遭遇しやすい皮膚疾患に大別し解説致します。

高頻度に内臓悪性腫瘍を合併する皮膚疾患

Chungらにより 1. Papulosquamous disorder、2. Interface dermatitis、3. reactive erythema、4 Neutrophilic dermatosis、5 Dermal proliferating disorder、6 Deposition disorder に分類されています。この中から比較的頻度の高い1から3に分類される疾患を紹介し、血液疾患に合併することが多い4から6については割愛させていただきます。

まず papulosquamous disorder ですが、Leser-trélat 兆候、acanthosis nigricans, Bazex 症候群、掌蹠角化症、後天性魚鱗癬などが含まれます。悪性腫瘍に伴いこれらの

皮疹が出現するメカニズムは不明のものが多いのですが、後天性魚鱗癬を除き、腫瘍細胞が産生する TGF- α や EGF により表皮細胞の増殖が誘導されることが一因であろうとの推測がなされています。

Leser trélat 兆候は、有名な病態であり、実際、多くの症例が報告されています。最近では皮膚科以外の診療科からの報告が多いようです。脂漏性角化症がおよそ半年の間に、数百から数千と急速に増加することが診断の目安とされています。激しい搔痒を伴うことが必要条件に挙げられる場合もあります。

次は悪性黒色表皮腫です。項部、腋窩、臍径などの間擦部の表皮の角質増殖、乳頭腫症、色素沈着を主要な兆候とします。悪性腫瘍を伴わない病型として、先天異常、内分泌異常、肥満に合併する良性あるいは仮性黒色表皮腫の2病型もありますが、悪性の場合には症状が高度であり、また、高齢者が多いことから、鑑別は比較的容易です。先ほどの Leser trélat 兆候と同様に、進行期癌、中でも胃癌の合併が多く、両者の合併例も報告されています。ともに古典的なデルマトロームですが、早期癌発見の報告が増加しており、注目し続けるべき病態です。

次に Bazex 症候群です。四肢末端の過角化、鼻、耳介から始まる左右対称性の乾癬様紅斑が特徴です。現在までに 20 数例の報告があり、海外では扁平上皮癌の合併が多いのですが、本邦では合併する悪性腫瘍に一定の傾向はありません。類似の病態に、後天性掌蹠角化症がありますが、こちらは、食道癌などの扁平上皮癌の合併が多いようです。皮疹出現時には、腫瘍性病変は臨床症状を伴わないことがほとんどであり、積極的な検査により内臓病変を早期発見できる可能性があります。私も、これらの疾患の勉強を始めてから掌蹠の角化に注目して診察すると、多くの患者さんの掌蹠に、いろいろな程度の角化があることに気付きました。そのような中で、この疾患を的確に検出することは難しく、単なる角化ではなく、乾癬様皮疹、鼻、耳介の皮疹などに注目する必要があります。

次は後天性魚鱗癬です。本邦では発症頻度の低いホジキンリンパ腫に合併することが多く、その他の合併悪性腫瘍も多くは血液系疾患です。顆粒層の菲薄化、消失が特徴的であり、最近、フィラグリンの遺伝子異常が明らかにされた尋常性魚鱗癬と類似しています。ホジキンリンパ腫では STAT6 の活性化など Th2 優位な免疫状態が形成されることが報告されており、アトピー性皮膚炎の研究で示されたように Th2 サイトカインにより二次的にフィラグリンの発現が低下したことが予想されます。また、菌状息肉症でも魚鱗癬様の皮疹を呈する亜型があることが報告され、その場合は、腫瘍細胞の浸潤が

内臓悪性腫瘍を疑う皮膚疾患

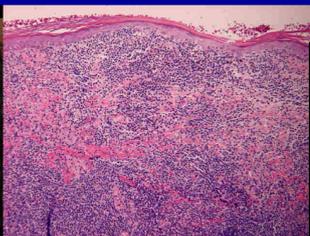
- **Papulosquamous disorder**
 - Leser Trélat 兆候
 - 悪性黒色表皮腫
 - Tripe palms
 - Bazex 症候群
 - 後天性魚鱗癬
- **Interface dermatitis**
 - 皮膚筋炎
 - 腫瘍随伴性天疱瘡
- **Reactive erythema**
 - 葡行性迂回状紅斑
 - 壊死性遊走性紅斑
- **Neutrophilic dermatosis**
 - スイート病
 - 壊疽性膿皮症
- **Dermal proliferating disorder**
 - Multicentric reticulohistiocytosis
 - Necrobiotic xanthogranuloma
- **Deposition disorder**
 - Scleromyxedema
 - 皮膚アミロイドーシス
- **Others**
 - 後天性毳毛性多毛症

Chung VQ et al. JAAD 2006

認められます。後天性魚鱗癬として報告されている症例の中にも、軽度の細胞浸潤が存在する場合もあり、どこまでを後天性魚鱗癬というか、判断が難しい場合も多いと思います。

魚鱗癬様菌状息肉症

48歳、男性。
平成4年頃から、全身に角化性皮疹が出現。
その後、頭部に脱毛。
市販の保湿剤を外用していた。
平成19年1月近医を受診し、当科へ紹介。



次に interface dermatitis に分類される、皮膚筋炎と腫瘍随伴性天疱瘡です。

皮膚筋炎に悪性腫瘍を合併することはよく知られていますが、特に、発症後1年以内が最もリスクが高く、3年までは同じような傾向があるとする報告が多いようです。悪性腫瘍の種類は本邦での一般的発生頻度と一致するとされています。悪性腫瘍を伴う皮膚筋炎の特徴として、中高年男性、ヘリオトロープ疹、強い掻痒、血管炎などの所見が挙げられています。また、抗 155/140kd 蛋白抗体などを有する場合に悪性腫瘍合併の可能性が高いことが示されました。

悪性腫瘍合併-皮膚筋炎の特徴

- 65歳以上
- 50歳以上の男性(本邦)
- 急性発症
- CK高値
- 水疱形成などの潰瘍
- vasculitis
- 掻痒を伴う紅斑
- ヘリオトロープ疹
- 露光部に顕著な皮疹
- 爪囲紅斑
- poikiloderma

•ステロイド抵抗性
•腫瘍の治療による寛解、改善例は多いが、不応例もある

•三重複癌、4例とも中高年男性(肺、胃、食道、大腸、前立腺)

金子佳代子ほか:皮膚臨床1985, 泉敦子ほか:皮膚病診療2005
木下洋和ほか:皮膚病診療2005, Fardet L et al: Medicine 2009

ヘリオトロープ疹



59歳、男性。
再発性。

露光部の皮疹



肝臓癌



腫瘍随伴性天疱瘡は天疱瘡としての性質に加えて、高度の粘膜症状、眼球結膜の充血、掌蹠の丘疹、水疱など多彩な症状を呈します。尋常性天疱瘡と同じく、デスモグレイン3に対する自己抗体に加えエンボプラキン、ペリプラキンなどに対する自己抗体が高頻度に検出されます。悪性リンパ腫、なかでもB細胞リンパ腫が多く見いだされていますが、もう一つの重要な合併症である細気管支の上皮障害の方が生命予後を左右し、数年以内に死亡する症例がほとんどです。

次に反応性紅斑に分類される壊死性遊走性紅斑と匍行性迂回状紅斑を提示します。

壊死性遊走性紅斑はグルカゴノーマに伴う皮疹として有名ですが、栄養障害によっても生じます。低アミノ酸血症が原因であり、表皮の上層が壊死になりびらんや痂皮を伴う環状・地図状の紅斑を呈します。しかし、実際は尋常性乾癬や膿疱性乾癬が鑑別診断として検討されるなど多彩な臨床症状を呈することも多いようです。生検により表皮の変性・壊死上を確認し、グルカゴンやアミノ酸の測定により診断が可能となります。

次は、匍行性迂回状紅斑です。花環状、木目様などと表現されることが多く、急速に移動し、辺縁部に鱗屑を生じることが特徴とされています。高率に悪性腫瘍を合併することが知られていますが、医学中央雑誌で調べたところ、本邦ではわずかに7例の報告があるのみでした。しかし、非定型的環状紅斑を契機に悪性腫瘍が発見されることも報告されており、もう少し幅広くとらえる必要があると思います。

内臓悪性腫瘍を合併する頻度はそれほど高くないものの、日常遭遇する疾患

まず、水疱性類天疱瘡ですが、欧米の大規模な研究では、内臓悪性腫瘍との関連性は否定的です。しかし、本邦における1000名を超す統計では、頻度は低いものの有意に合併率が高いと報告されています。

高齢者男性に多い丘疹紅皮症では、悪性リンパ腫の合併率が高いとされています。同様に難治性掻痒性疾患である痒疹でも内臓悪性腫瘍合併例が報告され、とくに難治性の場合に考慮すべきとされています。これらの疾患にはシクロスポリンの内服が著効する場合もあり、使用する前には内臓悪性腫瘍の検索を行うことをお勧めします。

腺癌などの悪性腫瘍に伴って血栓を生じる場合があり、トルソー症候群として知られています。通常の抗凝固療法は無効でありヘパリンの投与が必要です。

また、原因不明の血管炎は血液系腫瘍を合併しやすく、アナフィラクトイド紫斑も血液、呼吸器、泌尿器系腫瘍を合併することが知られています。

最後に、帯状疱疹ですが、免疫力低下を契機として発症することがあるために、古くから内臓悪性腫瘍との関連性が検討されてきましたが、大規模コホート研究によりその関連性は否定されています。国内の小規模統計では、汎発疹と複数の領域に皮疹を生じた場合に合併率が高いと報告されています。また、興味深いことに、帯状疱疹罹患後の発がん率が65歳以上の女性で有意に高いことが報告されており、重要な警告と言える

かもしれません。

まとめ

内臓悪性腫瘍を疑う際の注意点を整理します。まず、特徴のある皮疹や疾患は正確に診断し、見逃さないようにすべきです。一般論としては、高齢者に突然出現し、急性の変化、非定型的臨床像、より高度な皮膚症状などを呈する場合に注意が必要です。本日お示しした疾患は、内臓悪性腫瘍発見の契機となるばかりでなく、分子標的薬などの出現により、長期生存患者での再発の目安となることも予想され、皮膚科医として、患者治療に積極的に関わるつもりで注目し続ける必要があると思います。

注意すべき皮疹、皮膚症状について

- 高齢者に突然出現
- 急性な変化
- 非定型的臨床像
- より高度な皮膚症状の存在

早期発見だけでなく、再燃徴候をとらえることができる可能性あり