

## 高齢者の皮膚腫瘍

久保宜明\*, 浦野芳夫\*\*, 南満芳\*, 荒瀬誠治\*

\*徳島大学医学部皮膚科学講座

\*\*徳島赤十字病院皮膚科

(平成13年4月27日受付)

### はじめに

高齢者の皮膚腫瘍は、皮膚の老化と長年にわたる太陽紫外線の暴露によって発生すると考えられている。近年、地球上空のオゾン層の破壊によって地上に到達する太陽紫外線量の増加が報告されており、日本においても癌前駆症や皮膚癌の発生が今後増加すると予測されている<sup>1)</sup>。そのため、高齢者の皮膚腫瘍の正しい知識に基づく早期発見・治療が必要であり、また、予防のために若いころから無防備な日光暴露を避けることが重要であると考えられる。高齢者によくみられる皮膚腫瘍の特徴的な臨床像とその治療を良性腫瘍、表皮内癌・癌前駆症、皮膚癌に分けて述べた上で、現在研究が進んでいる皮膚癌の発生メカニズムとその予防について述べる。

### 皮膚腫瘍の臨床像と治療

#### 1, 良性腫瘍

高齢者に発生する多くの腫瘍は、老人性疣贅、軟性線維腫、老人性血管腫などの良性腫瘍である。老人性疣贅は、別名、脂漏性角化症と呼ばれ、顔・頭・体幹などに多発する直径1cmくらいまでの丘疹である。色調は褐色～黒色で、表面は平滑または疣状を呈し(図1)、しばしば老人性色素斑と混在する。軟性線維腫は、前頸部・前胸部・腋窩などに多発する常色の柔らかい腫瘍で、半球状ないし有茎性を呈する。老人性血管腫は、体幹に多発する直径5mmくらいまで半球状丘疹で、ルビー紅色を呈する。それらの腫瘍はほとんどの場合自覚症状がなく、放置してよい。

老人性疣贅は時に搔痒を伴うことがあり、治療を希望される場合には液体窒素の圧抵や外科的切除などの治療を行う。最近では炭酸ガスレーザーを用いた治療も知ら

れている。美容的な見地から軟性線維腫の治療を希望される場合には、外科的切除や電気焼灼などを行う。

#### 2, 表皮内癌・癌前駆症

表皮内癌・癌前駆症としては、日光角化症(老人性角化腫)、Bowen病、Paget病がある。日光角化症は、名前のように顔面・手背などの露光部に発生する角化性紅斑性局面であり、放置すれば20-25%が有棘細胞癌に移行するといわれている。Bowen病は、境界鮮明な紅褐色局面で、表面に鱗屑や痂皮を附着し(図2)、体幹、四肢など被覆部位に好発する。多発性Bowen病では砒素の摂取との関連が示唆されている。Paget病は、乳房Paget病と乳房外Paget病に分けられ、乳房Paget病は、最近では乳癌の表皮向性癌との考えから乳癌の一特異型と考えられている。乳房外Paget病は、主に外陰部にみられ、境界明瞭な浸潤性紅斑・局面を呈する。一見湿疹様病変であり、注意が必要である。

基本的に治療としては外科的切除を行う。日光角化症



図1 良性腫瘍の臨床像  
老人性疣贅：左頬部に黒褐色のドーム状腫瘍があり、その外側には皮角が認められる。

が顔面に多発する場合など外科的切除の困難な場合は、液体窒素の圧抵を行う。乳房外 Paget 病は、一見正常の皮膚においても Paget 細胞の存在していることが多く、広範囲に外科的切除することが原則になっている。

### 3, 皮膚癌

高齢者の代表的な皮膚癌は、基底細胞癌 (BCC), 有棘細胞癌 (SCC), 悪性黒色腫 (MM) である。前 2 者はケラチノサイト由来で、後者はメラノサイト由来である。BCC は最も高頻度の皮膚癌であるが、転移はきわ

めてまれであり基底細胞上皮腫 (BCE) とも呼ばれ、悪性と良性の中間的な性格を持つ。基本的には黒褐色光沢性小結節であり (図 3 a), 顔面に好発する。SCC は、主に顔面・手背などの露光部に発生する結節・潰瘍であり (図 3 b), しばしば所属リンパ節転移を生じる。熱傷瘢痕<sup>2)</sup>, 慢性放射線皮膚炎, 日光角化症などが発生母地として知られており、それらに生じた結節のみならず難治性の皮膚潰瘍は注意を要する。MM は、しみ出し現象を特徴とする黒褐色斑・腫瘍であり (図 3 c), きわめて転移しやすい悪性腫瘍である。早期発見・早期治療に勝るものではなく、疑わしい場合は速やかに皮膚科または形成外科の専門医に相談すべきである。

BCC は、取り残しのないような外科的切除で十分である。SCC は、外科的切除に加えて所属リンパ節廓清の必要なことがある。MM に対しては、stage によっても異なるが基本的には広範囲な外科的切除と所属リンパ節廓清が必要であり、さらに多剤併用の化学療法 (DAV など) と免疫療法 (インターフェロンなど) の組み合わせを数クール行うのが現在ルーチンとなっている<sup>3)</sup>。そのような強力な治療にもかかわらず、再発・遠隔転移することがしばしばであり、樹枝状細胞を用いた免疫療法<sup>4)</sup>やアンチセンスオリゴと化学療法を組み合わせる方法<sup>5)</sup>など新しい治療法が開発されつつある。

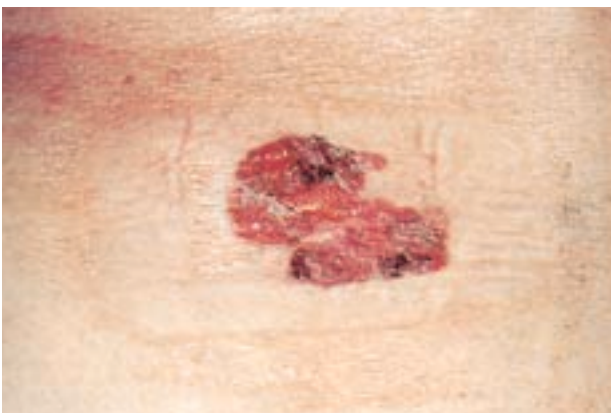


図 2 表皮内癌の臨床像

Bowen 病：腰部に紅褐色局面があり、その表面に鱗屑や痂皮を附着している。



a



b



c

図 3 皮膚癌の臨床像

a) 基底細胞癌：左鼻孔下部の黒色小結節。b) 有棘細胞癌：左耳前部に潰瘍があり、周辺の一部が隆起している。c) 悪性黒色腫：右母趾に辺縁不整な黒色斑があり、爪が消失している。

## 皮膚癌の発生メカニズムとその予防

癌は“遺伝子病”であり、BCCとSCCは、ケラチノサイトにいくつかの遺伝子変異が蓄積することによって、MMは、メラノサイトにいくつかの遺伝子変異が蓄積することによって発生すると考えられる。遺伝子変異とは、すなわち遺伝子の傷であり、皮膚を構成する細胞の遺伝子に傷をつけるものとして最も重要なのが太陽紫外線（波長：290-400nm）である。特に紫外線B波（波長：290-320nm）は、DNAにピリミジン2量体や（6-4）光生成物などの独特の傷をつけることが知られている<sup>6)</sup>。太陽紫外線を浴びた細胞は除去修復機構などを用いてDNAの傷をうまく修復できるが、うまく修復されずさらにアポトーシス（細胞死）を免れた細胞には傷が残存することになる。癌遺伝子や癌抑制遺伝子など、癌化に関連するいくつかの重要な遺伝子に傷が蓄積した場合、細胞が癌化に至ると考えられる。除去修復機構に異常を持つ色素性乾皮症（A-G群）の患者では、若いころから皮膚癌が発生することが知られている<sup>7)</sup>。

最近では、各々の皮膚癌の発生メカニズムが少しずつ明らかになりつつある。BCCを多発するまれな遺伝病の基底細胞母斑症候群の原因遺伝子 *patched* (*PTCH*) が1996年に単離され<sup>8,9)</sup>、BCCの解析が急速に進んでいる。非遺伝性の孤発性BCCにおいても高率に *PTCH* 遺伝子の変異が見つかり、BCCに共通で特異的な異常である。*PTCH*の異常により核内の転写因子Gliが活性化され、種々の遺伝子の転写が促進されることがBCCへの癌化に重要と考えられる<sup>10)</sup>。しかし、*PTCH*経路の異常のみでBCCに至るのか、あるいはさらに何らかの異常が必要なのかは未だ不明である。

SCCに共通で特異的な異常はまだ見つかっていない。他の臓器の癌と同様、約半数のSCCに癌抑制遺伝子 *p53* の変異がみられる。そして露光部に生じたSCCでみられる変異は、CからT、あるいはCCからTTであり、ピリミジン2量体の変異に関与していることが明らかになっている<sup>11,12)</sup>。変異型 *p53* を持つ細胞は、遺伝子の傷が蓄積しやすくなり癌化に至るのではないかと考えられる。頻度は高くないが、SCCにおいて癌遺伝子 *ras*<sup>13)</sup> や癌抑制遺伝子 *p16<sup>INK4a</sup>* の変異<sup>14)</sup> がみられ、また、最近我々は、*ras*の活性化と *Rb/p16<sup>INK4a</sup>*の不活性化（*CDK4*の活性化）の組み合わせによりSCCの生じる可能性を見出している<sup>15)</sup>。

MMを多発する家族性黒色腫の原因遺伝子の一つと

して、1994年染色体9p21に局在する *p16<sup>INK4a</sup>* 遺伝子が同定された<sup>16,17)</sup>。しかし、BCCにおける *PTCH* 遺伝子とは異なり、孤発性のMMにおいて *p16<sup>INK4a</sup>* 遺伝子の変異は高率にはみられず、現在までMMに共通で特異的な異常はまだ見つかっていない。MMにおいて染色体9pや10q領域に比較的高率に異常がみられ<sup>18)</sup>、10q23に局在する癌抑制遺伝子の *PTEN* の変異や発現の低下が一部のMMで認められている<sup>19)</sup>。9p領域には *p16<sup>INK4a</sup>* 遺伝子以外の未知の癌抑制遺伝子の存在が示唆されており<sup>20)</sup>、今後新たな遺伝子の単離が期待される。

皮膚癌の約80%は、日光暴露によって発症すると考えられている<sup>1)</sup>。日光に含まれている紫外線をいかに防御するかが、皮膚癌の予防において最も重要である。DNAに独特の傷をつける紫外線B波（波長：290-320nm）は、地球上空のオゾン層の破壊によって地表に到達する量が増えると考えられ、オゾン層の1%の減少は約2%の紫外線B波の増加につながると算出されている<sup>1)</sup>。オゾン層の破壊の程度が強くなれば、通常は地表に届かない紫外線C波（波長：100-290nm）が届くかもしれない。また、紫外線B波に比べると皮膚への影響は非常に少ないものの、紫外線A波（波長：320-400nm）もDNAに作用することが知られ無視できないことがわかっている<sup>1,21)</sup>。いかに無防備な日光暴露を避け、うまくサンスクリーン剤を使うかが重要である。サンスクリーン剤には、紫外線B波の防御レベルであるSPF（Sun Protection Factor）と紫外線A波の防御レベルであるPA（Protection Grade of UVA）が記載されており<sup>21)</sup>、最近では両方の値が高く、さらに塗布してもあまり白くならないサンスクリーン剤が商品化されている。日差しの強い米国カリフォルニア州の学校の屋外活動時には、季節・人種を問わず、全員の児童・生徒が露光部にサンスクリーン剤を塗布しなければいけないことになっている。日本においても若い頃からサンスクリーン剤を上手に使用することが重要となるであろう<sup>21,22)</sup>。

## おわりに

21世紀は高齢化社会を迎え、顔面などよく目につく部位に発生する高齢者の皮膚腫瘍は、生命予後のみならず Quality of life の観点からも非常に重要な疾患の一つであろう。さらにオゾン層破壊は2005年頃ピークを迎え、2030年頃まで続くと予想されており<sup>22)</sup>、今後皮膚腫瘍が増えることが危惧される。なるべく早く皮膚腫瘍を

適切に診断・治療すること，そして予防として若いころから適切な太陽紫外線対策を施すことが肝要であると思われる。

## 文 献

- 市橋正光：皮膚の光老化．皮膚の光老化とサンケアの科学（市橋正光 編），フレグナンスジャーナル社，東京，2000，pp 2 28
- 浦野芳夫，久保宜明，荒瀬誠治：熱傷瘢痕と皮膚癌．*Molecular Medicine* 32 : 1184 1189 ,1995
- 斎田俊明：メラノーマの治療：標準化と今後の展望．*日皮会誌* ,107 : 1652 1653 ,1997
- Nestle, F. O., Alijagic, S., Gilliet, M., Sun, Y. et al. : Vaccination of melanoma patients with peptide-or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.*, 4 : 328 32 ,1998
- Jansen, B., Wacheck, V., Heere-Ress, E., Schlagbauer-Wadl, H. et al. : Chemosensitisation of malignant melanoma by *BCL2* antisense therapy. *Lancet* ,356 : 1728 33 , 2000
- 上田正登：日光浴の功罪 - 紫外線 B による表皮細胞の損傷 - . *日臨皮会誌* 55 : 15 19 ,1998
- 南 満芳，田中亀代次：ヌクレオチド除去修復に異常を持つ遺伝性疾患 .*実験医学* ,16 : 1110 1115 ,1998
- Hahn, H., Wicking, C., Zaphiropoulos, P. G., Gailani, M. R. et al. : Mutations of the human homolog of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85 : 841 51 ,1996
- Minami, M., Urano, Y., Ishigami, T., Tsuda, H. et al. : Germline mutations of the *PTCH* gene in Japanese patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Dermatol. Sci.* (in press)
- Dahmane, N., Lee, J., Robins, P., Heller, P. et al. : Activation of the transcription factor Gli1 and the Sonic hedgehog signalling pathway in skin tumours. *Nature* 389 : 876 81 ,1997
- Brash, D. E., Ziegler, A., Jonason, A. S., Simon, J. A., et al. : Sunlight and sunburn in human skin cancer : p53 apoptosis, and tumor promotion. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 1 : 136 42 ,1996
- Kubo, Y., Urano, Y., Yoshimoto, K., Iwahana, H., et al. : p53 gene mutations in human skin cancers and precancerous lesions : Comparison with immunohistochemical analysis. *J. Invest. Dermatol.*, 102 : 440 444 ,1994
- Pierceall, W. E., Goldberg, L. H., Tainsky, M. A., Mukhopadhyay, T., et al. : Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol. Carcinog.*, 4 : 196 202 ,1991
- Kubo, Y., Urano, Y., Matsumoto, K., Ahsan, K., et al. : Mutations of the *INK4a* locus in squamous cell carcinomas of human skin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 232 : 38 41 ,1997
- Kubo, Y., Lin, Q., Dajee, M., and Khavari, P. A. : CDK4 facilitates Ras induction of invasive human epithelial neoplasia. *J. Invest. Dermatol.*, 114 : 759 2000
- Hussussian, C. J., Struewing, J. P., Goldstein, A. M., Higgins, P. A., et al. : Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat. Genet.*, 8 : 15 21 ,1994
- 久保宜明，浦野芳夫，荒瀬誠治：家族性黒色腫：p16<sup>INK4a</sup> 遺伝子 基礎．家族性腫瘍（宇都宮讓二監），*Molecular Medicine 別冊*，中山書店，東京，1998，pp 213 215
- 高田実：皮膚癌の遺伝子異常（3） - 悪性黒色腫の遺伝子異常 - . *皮膚臨床* ,39 : 689 694 ,1997
- Birck, A., Ahrenkiel, V., Zeuthen, J., Hou-Jensen, K., et al. : Mutation and allelic loss of the *PTEN/MMAC1* gene in primary and metastatic melanoma biopsies. *J. Invest. Dermatol.*, 114 : 277 80 ,2000
- Pollock, Y. M., Welch, J., Hayward N. K. : Evidence for three tumor suppressor loci on chromosome 9p involved in melanoma development. *Cancer Res.*, 61 : 1154 1161 ,2001
- 新井清一：最新の光防御剤の測定法と光防御剤の選び方．皮膚の光老化とサンケアの科学（市橋正光 編），フレグナンスジャーナル社，東京，2000，pp 2 28
- 佐々木政子：紫外線量の測定と日常生活における紫外線対策．皮膚の光老化とサンケアの科学（市橋正光 編），フレグナンスジャーナル社，東京，2000，pp .108 137

## *Skin tumors in aged patients*

*Yoshiaki Kubo<sup>\*</sup>, Yoshio Urano<sup>\*\*</sup>, Mitsuyoshi Minami<sup>\*</sup>, and Seiji Arase<sup>\*</sup>*

*<sup>\*</sup> Department of Dermatology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima Japan ; and <sup>\*\*</sup> Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital, Komatsushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Skin tumors in aged patients consist of benign tumors, precancerous lesions or carcinomas in situ, and skin cancers. We reviewed the clinical characteristic and treatment for each of them, and the molecular pathogenesis and protection for skin cancers.

Exposure to ultra-violet (UV) radiation is the most common cause of skin cancers. In particular, UV-B radiation is mainly involved in the mutagenesis in the skin by two major photoproducts of a cyclobutane pyrimidine dimer and a (6-4) photoproduct. Recently, the ozone layer of the earth has been destroyed, and the increase in UV-B radiation on the earth surface can be expected in the next years. Therefore, we should add special attention to patients with skin cancers that are predicted to increase in number, and UV protection by sunscreens from childhood should be essential for the prevention against skin cancers in the 21st century.

Key words : skin tumors, ultra-violet (UV) radiation, mutagenesis, ozone layer, sunscreen