

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (2005.07) 47巻7号:995～998.

皮膚肥満細胞症から進行し死の転帰をとった全身性肥満細胞症

中村哲史, 佐藤恵美, 橋本任, 高橋英俊, 山本明美, 橋本喜夫, 飯塚一

症例

皮膚肥満細胞症から進行し死の転帰をとった 全身性肥満細胞症

中村 哲史* 佐藤 恵美* 橋本 任* 高橋 英俊*
山本 明美* 橋本 喜夫* 飯塚 一*

要 約

58 歳, 男性。ほぼ全身の軽度浸潤を触れる褐色から赤色の斑。皮膚には肥満細胞の稠密な浸潤を認めたが, 全身検索では皮膚以外への肥満細胞の浸潤は確認できず, 皮膚肥満細胞症と診断した。初診から 4 年後に骨髄への肥満細胞の浸潤, 肝脾腫をきたし, 全身性肥満細胞症への進行と診断した。2 年後には血小板減少, 頸髄から胸髄部の硬膜外腫瘍をきたし, インターフェロン α , 副腎皮質ステロイドホルモン剤内服にて治療するも, 急性腎不全をきたし死亡した。皮膚肥満細胞症の全身型への進行例はまれと考えられるが, 皮疹の分類・発症年齢と予後の関連について当科での経験例を基に検討するとともに, *c-kit* 遺伝子変異と予後の関連についても文献的考察を加え報告する。

キーワード: 皮膚肥満細胞症, 全身性肥満細胞症, *c-kit* 遺伝子

I. はじめに

皮膚肥満細胞症は全肥満細胞症の 50~100% を占め¹⁾, 多くは予後良好である。ただし成人発症例は, 時に肝臓, 脾臓, 骨, リンパ節への浸潤をきたす全身性肥満細胞症²⁾や, 肥満細胞性白血病が起こることが知られている³⁾。

今回我々は, 成人発症の皮膚肥満細胞症が経過観察中, 全身性肥満細胞症へ進行し, 6 年後に死の転帰をとった症例を経験した。成人発症例の評価について, 若干の考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者 58 歳, 男性
初 診 1998 年 1 月 28 日

主 訴 全身の軽度の痒みを伴う赤褐色紅斑

現病歴 1990 年頃から全身に軽度の痒みを伴う紅褐色斑が出現。1997 年, 近医皮膚科で約半年間加療を受けるも改善せず, 当科を初診した。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 1996 年から高血圧, 1997 年から糖尿病で, 近医にてニフェジピン, カプトプリル, ボグリボース内服中。過去にアナフィラキシー様症状はない。

現 症 体幹, 特に背部を主体に四肢, 下肢も含むほぼ全身に 2 cm 大までの紅褐色斑が散在する。一部の褐色斑は軽度浸潤を触れる (図 1-a, b)。ダリエー徴候陽性

病理組織学的所見 腹部: 表皮基底層にメラニン色素の増加をみる。真皮乳頭層から網状層に異

* Satoshi NAKAMURA, Emi SATOH, Makoto HASHIMOTO, Hidetoshi TAKAHASHI, Akemi ISHIDA-YAMAMOTO, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)
別刷請求先 中村哲史: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8510 旭川市緑が丘東 2-1-1-1)

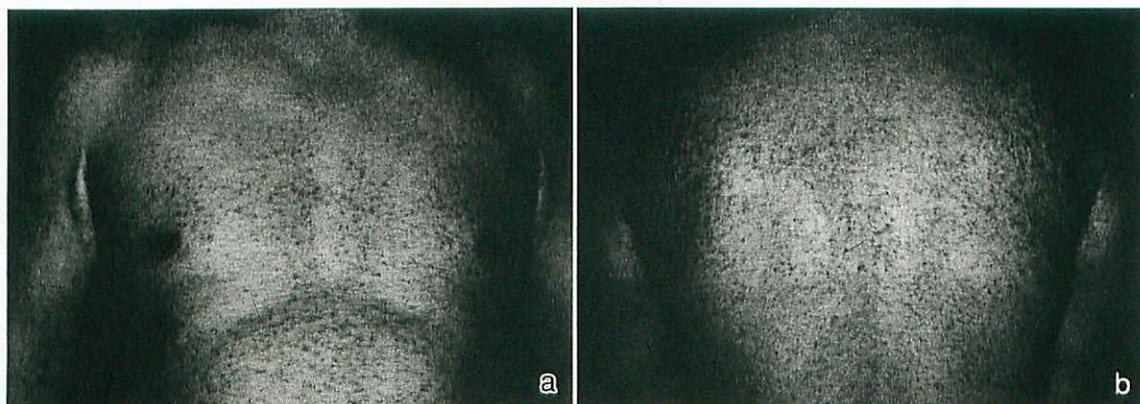


図1 臨床像

- a : 体幹から腹部にかけ、紅赤褐色斑が多数存在し、一部の皮疹は軽度浸潤を伴う。
b : 背部全体にも同様の皮疹が多数散在している。

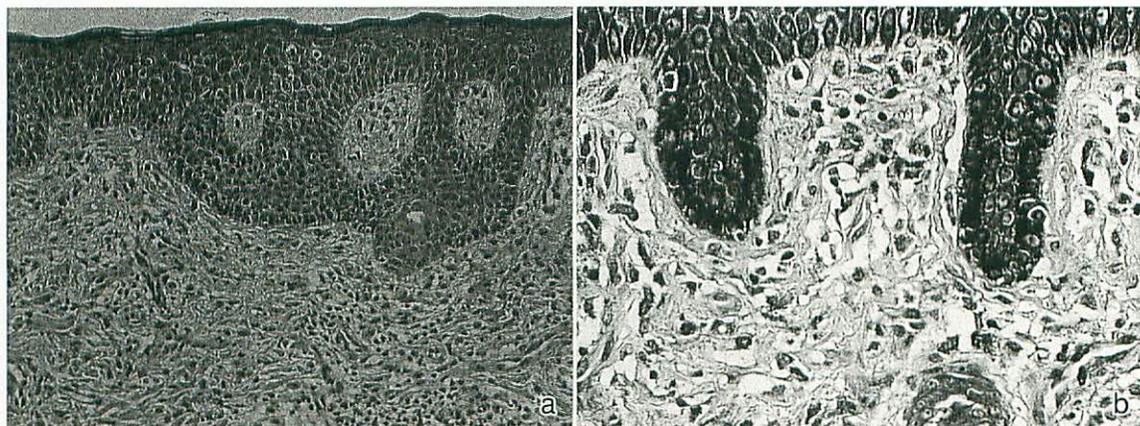


図2 病理組織像

- a : 真皮上層から下層にかけ、リンパ球よりやや大型で異型性のない単核球の密な浸潤をみる。
b : 特殊染色；トルイジンブルー染色で浸潤細胞の細胞質に赤紫色に異染性を示す顆粒を認める。

型性のない、胞体がリンパ球よりやや大型の細胞浸潤をみる（図2-a）。浸潤細胞はトルイジンブルー染色で赤紫色の異染性を呈し、肥満細胞症と診断した（図2-b）。

臨床検査所見 空腹時血糖 180 mg/dl、HbA1c 6.2%、尿糖 1+、尿蛋白 2+と糖尿病に伴う検査異常がある。血液分画、凝固系には異常なし。このほか血清中ヒスタミン 12 ng/ml、IgE 15 IU/mlと正常。

全身検索所見 全身検索でCT上 9.9×4.9 cmの軽度脾腫が存在したが、質的診断には至らず経

過観察となった。骨髓クロットでは正形成性骨髓、骨髓生検結果でも肥満細胞の浸潤はなく、皮膚肥満細胞症と診断し bath-PUVA 療法を行った。38J 照射時点で前回生検部近傍から再度生検を行い、肥満細胞の数の減少を確認、有効と判定し bath-PUVA 療法を継続した。

治療および経過 外来では、PUVA 療法、ステロイド外用療法を継続していた。1998 年末から腰痛が出現、モフェゾラク、塩酸エペリゾン、ジクロフェナク坐薬にて改善せず骨髓浸潤を考え、1999 年 5 月再入院し全身検索を行った。腰痛は椎間板

表1 皮膚肥満細胞腫を含む肥満細胞症
 一組織学的に確認された旭川医大症例 (1978~2004年)
 の発症年齢と病型 (Alder の分類による) —

		Alder の分類		
		Unna 型	Deutrepont-Jadassohn 型	肥満細胞腫
~1 歳	8 例 (35%)	2 例 (9%)	0 例 (0%)	6 例 (26%)
~10 歳	4 例 (17%)	2 例 (9%)	2 例 (9%)	0 例 (0%)
計	12 例 (52%)	4 例 (17%)	2 例 (9%)	6 例 (26%)
		Arning 型	Rona 型	肥満細胞腫
~20 歳	1 例 (4%)	0 例 (0%)	1 例 (4%)	0 例 (0%)
~30 歳	6 例 (26%)	2 例 (9%)	4 例 (17%)	0 例 (0%)
~40 歳	2 例 (9%)	0 例 (0%)	2 例 (9%)	0 例 (0%)
~50 歳	1 例 (4%)	0 例 (0%)	1 例 (4%)	0 例 (0%)
~60 歳	1 例 (4%)	1 例 (4%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
~70 歳	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)
計	11 例 (47%)	3 例 (13%)	8 例 (35%)	0 例 (0%)
総計	23 例 (100%)			

ヘルニアと診断されたが、骨髓生検で肥満細胞の浸潤はなかったものの、骨髓腔の30~40%が線維化し、骨硬化性病変を念頭に置いた皮膚肥満細胞症として治療継続とした。

2001年頃から紫外線治療での皮疹のコントロールが不良となり、全身に拡大してきたため2002年1月に全身検索を施行。骨髓に肥満細胞の浸潤と二次性骨髓線維症が見出された。このほか脾腫の増悪、肝臓辺縁の鈍化もみられたため、当院血液内科へ転科した。肥満細胞の *c-kit* 遺伝子の Asp 816 Val の点突然変異も確認された。臨床症状、検査結果から全身性肥満細胞症と確定診断。2003年11月には第5/6頸髄から第1/2胸髄領域まで硬膜外腔腫瘍が出現。これにより頸部以下の運動知覚障害をきたし、インターフェロン α 600万単位点滴、プレドニゾロン 20 mg 内服を行

うも急速な腎不全と血小板減少を起し、2004年1月23日永眠された。剖検では硬膜外腔腫瘍は脂肪変性を起こしており、肥満細胞は確認できなかったが、骨髓、腎臓、肝臓に多数の肥満細胞が浸潤していた。

III. 考 案

肥満細胞症の分類は種々の報告があるが^{1)~5)}、基本的に、皮膚型には色素性蕁麻疹の3型 (macropapular type, telangiectasia macularis eruptiva perstans type, diffuse cutaneous mastocytosis) と皮膚肥満細胞腫の4型があること⁶⁾、多臓器を侵す全身型があること、さらに血液系の悪性腫瘍を伴ったり悪性肥満細胞症の出現がありうる事が共通している^{3)~5)}。本邦報告例の皮膚肥満細胞症では、40歳以上の初発例で肝脾腫をみた例の報告

があるが⁷⁾、自験例のような致死性進行例の報告は調べた限りではない。

色素性蕁麻疹は通常 Alder の分類が用いられ⁸⁾、幼少期発症で肥満細胞数の多い Unna 型、少ない Deuttelepont-Jadassohn 型、成人発症で細胞数の多い Arning 型、少ない Rona 型に分けられ、頻度が高いのは、小児の Unna 型と成人の Rona 型といわれている⁸⁾。

自験例は、皮疹の分布から当初は macropapular type の皮膚肥満細胞症と診断したが、肥満細胞の密な浸潤から Arning 型と考えられ、さらに全身性肥満細胞症に進行し死亡したまれな症例と考えられた。

実際に当科で病理組織学的に確認された 27 年間の経験例を検討したところ (表 1)、23 例中 20 代以降の発症は 47% で、成人発症頻度は多くの報告と一致していた⁹⁾。成人例 Arning 型、Rona 型は各々 3 例、8 例で、Arning 型を呈した 3 例のうち自験例のみが進行性の経過をとった。

自験例では *c-kit* 遺伝子の変異が確認され、本症例が当初から全身性肥満細胞症であった可能性も考えられる。2000 年の肥満細胞症ワーキングカンファレンスでは全身性肥満細胞症の診断において、*c-kit* 遺伝子コドン 816 の点突然変異を診断基準の一つにしている³⁾。また骨病変を伴う皮膚肥満細胞症は皮膚への肥満細胞の浸潤が稠密であるとした報告もあり¹⁰⁾、特に Arning 型皮膚肥満細胞症においては *c-kit* 遺伝子異常の検索は必須かもしれない。

なお、*c-kit* 遺伝子異常は突発性成人発症全身性

肥満細胞症全例にみられるが¹¹⁾、肥満細胞のアポトーシスにより自然寛解例もあること¹²⁾、脾腫や無症候性骨病変は全肥満細胞症の各々 10%^{2)~4)}、10~50% にみられること⁵⁾⁶⁾、さらに骨病変の存在が必ずしも進行性の経過を意味するものではないとする報告もあり¹⁰⁾、*c-kit* 遺伝子異常の存在が必ずしも予後を反映していない可能性はある¹³⁾。

自験例は初診時から肥満細胞浸潤が比較的稠密で、脾腫があり、慎重な経過観察を行ったが死の転帰をとった。皮膚肥満細胞症の全身型への進行例はまれと考えられるが、高齢初発の場合はこのような症例も念頭に置き経過観察すべきと考えた。

(2005 年 1 月 7 日受理)

文 献

- 1) Travis WD et al : *Medicine*, **67** : 345-368, 1988
- 2) Hartmann K, Henz B : *Br J Dermatol*, **144** : 682-695, 2001
- 3) Valent P et al : *Leuk Res*, **25** : 603-625, 2001
- 4) Valent P et al : *Br J Haematol*, **122** : 695-717, 2003
- 5) Wolff K et al : *Leuk Res*, **25** : 519-528, 2001
- 6) Hartmann K, Henz BM : *Leuk Res*, **26** : 483-484, 2002
- 7) 並木 剛ほか : *皮膚臨床*, **40** : 850-851, 1998
- 8) 宮内東光ほか : *皮膚診療*, **16** : 343-346, 1994
- 9) 出光俊郎, 井上多恵 : 最新皮膚科学大系, 1 版, 13 巻, 玉置邦彦ほか編, 中山書店, 2002, 341-354 頁
- 10) Czarnetzki BM et al : *J Am Acad Dermatol*, **18** : 45-51, 1998
- 11) Longley BJ Jr et al : *Proc Natl Acad Sci*, **96** : 1609-1614, 1999
- 12) Hartmann K et al : *Br J Dermatol*, **149** : 554-559, 2003
- 13) Worobec AS et al : *Cancer*, **83** : 2120-2129, 1998