



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

皮膚科の臨床 (1989.09) 31巻10号:1421～1425.

Syringomatous Hyperplasia and Eccrine Squamous Syringometaplasia

藤井 理、松本光博、筒井真人、飯塚 一、岸山和敬

症 例

Syringomatous Hyperplasia and Eccrine Squamous Syringometaplasia

藤 井 理* 松 本 光 博* 筒 井 真 人*
飯 塚 一* 岸 山 和 敬**

要 約 : pranoprofen (ニフラン®) を内服中の85歳の女性の顔面に多発性の皮疹が生じ、薬剤の中止後にそれらが消失した1例を報告した。前額から下眼瞼、鼻、頬、下顎にかけて褐色調の丘疹が多発し、組織学的に syringomatous hyperplasia and eccrine squamous syringometaplasia を示した。自験例で認められた特異な臨床組織像は、1987年に Lerner らが報告した benoxaprofen の投与中に生じた症例において指摘されている。Lerner らの報告を概略するとともに、非ステロイド系抗炎症剤とアラキドン酸代謝の関係にも触れ、自験例の発症機序について考察を加えた。

I. はじめに

1987年、Lerner¹⁾ らは benoxaprofen の投与を開始して数日後に、日光裸露部に一致して syringoma 様の多発性の丘疹が生じ、薬剤の中止後にそれらの皮疹が完全に消失した症例を報告し、そのなかで、特異な組織学的所見として、著しい eccrine hyperplasia のほかに、エクリン汗管の squamous metaplasia (squamous syringometaplasia²⁾), およびエクリン汗管上皮の focal necrosis をあげている。さらに、同様の皮疹は benoxaprofen 以外の非ステロイド系抗炎症剤によっても出現しうる可能性がある」と述べている。

今回われわれは、pranoprofen (ニフラン®) を投与中の患者の顔面に多発性の褐色調の丘疹

が生じ、組織学的に Lerner らの報告した組織像と一致する所見を認め、しかも薬剤の投与中止後に皮疹が消失した症例を経験した。原因となった薬剤が異なる点を除けば、自験例は Lerner らの症例と一致する点が多く、本邦ではいまだ類似の症例は報告されていない。そこでわれわれは、自験例においても認められた特異な組織像について報告するとともに、その発症機序についても若干の考察を試みた。

II. 症 例

患 者 : 85歳, 女性
初 診 : 昭和61年3月3日
主 訴 : 顔面に生じた自覚症状のない多発性の褐色調の皮疹

家 族 歴 : 特記すべきことなし。

既 往 歴 : 昭和55年に老年性痴呆と診断され、現在、入院加療中

現 病 歴 : 初診の1カ月前から、膝関節痛のため某医より投与された非ステロイド系抗炎症剤の

* Osamu FUJII et al., 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

** Kazunori KISHIYAMA, 北見赤十字病院, 皮膚科, 部長

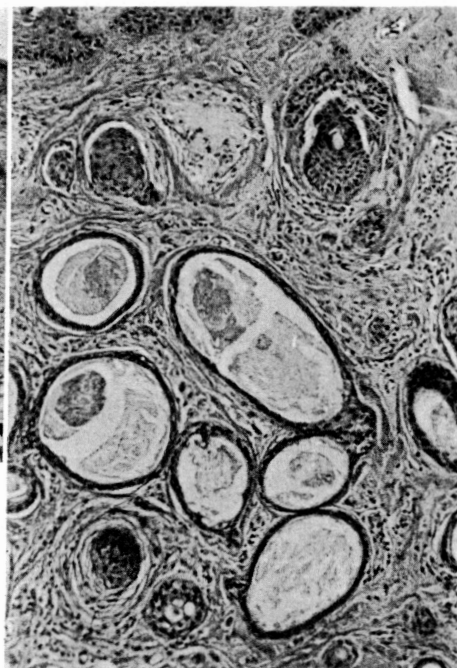


第1図 a：初診時の臨床像
b：下眼瞼，鼻，頬の臨床像の拡大



▲第2図 真皮内に存在する多数の拡張した汗管様構造物

▶第3図 拡張した汗管様構造物の管壁は2層の細胞からなり，腔内に好酸性の無構造物質を認める。



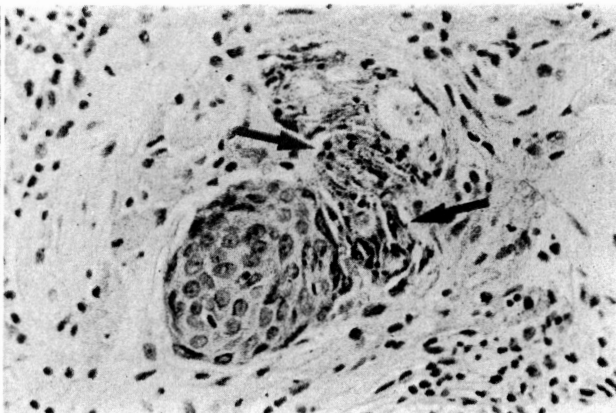
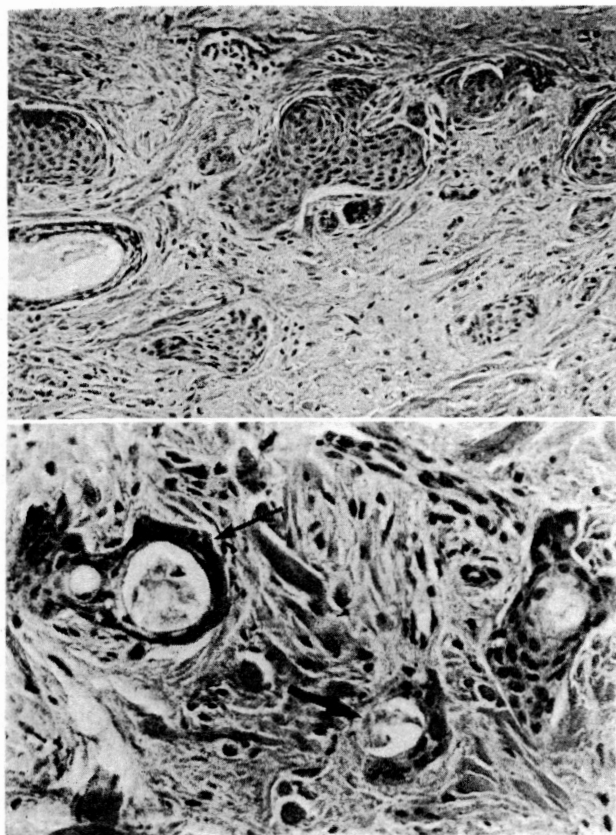
pronoprofen を内服中，顔面に自覚症状のない褐色調の丘疹が多発してきたため，北見赤十字病院皮膚科を受診した。

初診時現症：前額から下眼瞼，鼻，頬，下顎にかけて，直径2～5mm，扁平隆起性で褐色調の丘疹が多発し，一部融合している（第1図：a，b）。

病理組織学的所見：初診時，顔面播種状粟粒性狼瘡，ないしは丘疹型サルコイドーシスを疑い，下顎と前額の2カ所から生検した。組織学的に同一の所見で，表皮は acanthosis を示す。病変の主体は真

皮に存在し，拡張した汗管様構造物が多数認められ（第2図），その管腔は扁平化した2層の細胞からなり，腔内は好酸性の無構造物質で埋められている（第3図）。免疫組織化学的検索として，PAP法により CEA の染色を行ない，管腔様構造の内縁が陽性を示した。以上の組織学的所見は syringoma の組織像と一致している。

一方，syringoma 様の組織像とは別に 特異な所見として，squamoid cell からなる細胞集塊が散見され（第4図），それらの細胞集塊の一部に focal



4	5
6	

第4図 Squamoid cell からなる細胞集塊

第5図 第4図で認められた細胞集塊の一部に focal necrosis (矢印) を示すところも散見される。

第6図 管腔構造の壁細胞の一部が apoptotic cell (矢印→) となり、管壁の一部が消失している (矢印→) ところも認められる。

necrosis を示すところも認められる(第5図)。さらに一部の管腔構造では、壁細胞の一部に apoptotic cell が存在したり、管壁が一部消失している所見も認められる(第6図)。また, squamoid cell からなる細胞集塊は, エクリン汗管の squamous metaplasia に相当し, squamous syringometaplasia²⁾ と呼ばれる。このように, syringoma 様の組織像に加えて, squamous syringometaplasia および エクリン汗管上皮の focal necrosis という特異な組織学的所見の存在は, Lerner らの報告した症例の組織像と一致している。

経過：患者の膝関節の疼痛が軽減したため, pranoprofen の投与を中止したところ, 約半年間のうちに皮疹は完全に消失した。

診断：以上の所見から, 自験例でみられた多発性の丘疹は pranoprofen の副作用として出現した可能性が高く, pranoprofen による薬疹と診断した。また, 自験例で認められた組織学的所見は Lerner らの報告した特異な組織像と一致することから, 原因薬剤である benoxaprofen と pranoprofen との間に, なんらかの共通した薬理学的作用の存在が推測される。

鑑別診断として, eruptive hidradenoma を考えねばならないが, エクリン汗管上皮の squamous syringometaplasia および necrosis の所見は, syringoma の組織像では認められないこと, そのうえ自験例では高齢者に発症しており, さらに薬剤の投与中止後に皮疹が消失したことは, 自験例が腫瘍性病変ではないことを示唆しており, いずれの点においても eruptive hidradenoma とは矛盾するものである。

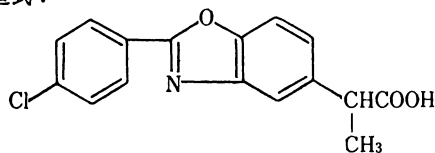
III. 考 按

benoxaprofen [2-(4-chlorophenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleacetic acid] (第7図) は, 抗炎症作用をもったプロピオン酸の誘導体の一つであり, 5-リポキシゲナーゼの抑制作用を有することから, 尋常性乾癬の治療にも試みられたことのある薬剤である³⁾⁴⁾。しかしながら, 胆汁鬱滞性肝炎などの重篤な副作用が多数報告されたため, 現在では製造が中止されている。benoxaprofen の副作用で皮膚症状のうちもっとも多いのは, 即時型光毒反応の日光過敏性

一般名：Benoxaprofen

化学名：2-(4-Chlorophenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleacetic acid

構造式：



分子式：C₁₆H₁₂ClNO₃

分子量：301.74

起 源：プロピオン酸系

第7図 Benoxaprofen の構造式、
分子式、分子量

で、その他の副作用として爪甲剝離症、痒痒、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症、稗粒腫、多毛症などが報告されている。

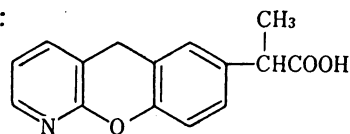
1987年、Lerner ら¹⁾は、benoxaprofen の投与中に認められた副作用として、次のような症例を報告している。すなわち、2人の女性患者に対して benoxaprofen を投与したところ、数日以内に顔面や頸部の日光裸露部に一致して syringoma を思わせる多発性の皮疹が出現した。組織学的には著しい eccrine hyperplasia の所見が認められたほかに、エクリン汗管の squamous metaplasia (squamous syringo-metaplasia) およびエクリン汗管上皮の focal necrosis の所見が認められた。両症例とも、benoxaprofen の投与中止後、皮疹は完全に消失したという。このような症例に対して彼らは表題のような名称をつけ、発症機序について推察している。

それによると benoxaprofen には 5-リポキシゲナーゼとシクロオキシゲナーゼの両者に対する抑制作用が存在しているが、5-リポキシゲナーゼ抑制作用の方が優勢なため、アラキドン酸代謝においてシクロオキシゲナーゼ経路への流れが優勢となり、結果としてプロスタグランジン (PG) の産生増加をもたらす。そのうち PGE₂ は表皮細胞の増殖を促進させる働きがあるため⁵⁾、benoxaprofen がエクリン汗管に分泌された場合、eccrine hyperplasia を引き起こすことになる。また、eccrine hyperplasia の

一般名：Pranoprofen

化学名：2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid

構造式：



分子式：C₁₅H₁₃NO₃

分子量：255.27

起 源：プロピオン酸系

第8図 Pranoprofen の構造式、
分子式、分子量

所見とは別に、apoptotic cell や focal necrosis の存在は、benoxaprofen の有する光毒性と紫外線の関与によって発生したものであると推論している。

さて、自験例の原因薬剤である pranoprofen 2-(5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid (第8図) は、benoxaprofen と同様、プロピオン酸系の非ステロイド系抗炎症剤であるが、その作用点は benoxaprofen とは異なり、シクロオキシゲナーゼに対する抑制作用が主体と考えられている⁶⁾。すなわちアラキドン酸代謝からいうと benoxaprofen は 5-リポキシゲナーゼを、pranoprofen はシクロオキシゲナーゼをそれぞれ抑制するという点で大きく異なっている。

したがって、もし Lerner らの推測するように PGE₂ の増加が多発性丘疹の発生原因とするならば、自験例では PG の産生が抑制されているはずであり、自験例の発症機序を説明するには矛盾がある。また、表皮細胞増殖に関しても、シクロオキシゲナーゼ系の産物である PGE₂ のみならず、リポキシゲナーゼ系に属する 12-HETE, LTB₄, LTC₄, LTD₄ による細胞増殖の亢進も報告されており^{7,8)}、リポキシゲナーゼの抑制が必ずしも表皮細胞増殖の亢進に結びつくものではない。たとえば細胞増殖の亢進した尋常性乾癬では、リポキシゲナーゼ系はむしろ亢進しており、5-リポキシゲナーゼを抑制するはずの benoxaprofen は乾癬に対し有

効と報告されている³⁾。さらに benoxaprofen の作用についても実験系によっては、リポキシゲナーゼに対するよりも、シクロオキシゲナーゼに対する抑制作用の方が強く現われることが知られており⁹⁾、この意味でも Lerner らの PGE₂ 説には無理であろう。

pranoprofen の副作用としては胃腸障害、発疹、蕁麻疹、中毒性表皮壊死症、浮腫などが報告されている。しかしながら、日光過敏性の有無については著者らの知るかぎり報告がなく、病変形成における光線の関与も不明といわざるをえない。

今回、われわれが経験したような症例は、本邦において調べたかぎりこれまでに報告はない。いずれにしても原因薬剤の点を除いては、われわれの症例は Lerner らの症例ときわめて類似しており、病変成立の機序はともかく、臨床的、病理組織学的に特徴的な病態を示している。

非ステロイド系抗炎症剤が頻用されている現在、自験例でみられた皮疹に遭遇することはこれから十分に考えられることで、発症機序を解明するためにも、今後の症例の蓄積とアラキ

ドン酸代謝との関連性について検討が必要であろう。

本論文の要旨は、日皮学会第 282 回北海道地方会ならびに第 52 回東日本学術大会において報告した。

(1989 年 1 月 30 日受理)

文 献

- 1) Lerner TH et al: Arch Dermatol, **123**: 1202-1204, 1987
- 2) King DT et al: J Cutan Pathol, **6**: 284-291, 1979
- 3) Kragballe K et al: Arch Dermatol, **119**: 548-552, 1983
- 4) Voorhees JJ et al: Arch Dermatol, **119**: 541-547, 1983
- 5) Pentland AP et al: J Clin Invest, **77**: 246-251, 1986
- 6) 今吉朋憲ほか: 炎症, **4**(suppl): 223-227, 1984
- 7) Chan CC et al: J Invest Dermatol, **85**: 333-334, 1985
- 8) Kragballe K et al: Br J Dermatol, **113**: 43-52, 1985
- 9) 寺澤道夫ほか: 炎症, **6**: 75-80, 1986