

褥瘡および熱傷瘢痕を発生母地とした皮膚癌の3例 —p53, E-cadherin, β -catenin発現の免疫組織化学的検討—

陳 文璇¹⁾²⁾ 郡 隆輔¹⁾ 岡崎志帆子²⁾ 陳 文雅²⁾ 古市 格³⁾ 内藤 慎二⁴⁾

IRYO Vol. 64 No. 6 (380-385) 2010

要 旨

褥瘡や熱傷瘢痕は有棘細胞癌の前駆病変となるが、今回、90歳男性の仙骨部褥瘡より生じた有棘細胞癌、71歳女性の左足外側部褥瘡に発生したボーエン病、46歳女性の右下腿熱傷瘢痕部に生じた有棘細胞癌を経験し、そのような発生母地のない通常の有棘細胞癌6例を対照に免疫組織化学を用いた病理組織学的検討を行った。9例の有棘細胞癌は低分化型1例、中分化型4例、高分化型4例で、上皮内癌3例、浸潤癌6例であった。癌抑制遺伝子蛋白 p53は、褥瘡、熱傷瘢痕を発生母地とする有棘細胞癌のすべてに陽性（100%：3/3）で、通常の有棘細胞癌は半数が陽性（50%：3/6）であった。Ki-67, E-cadherin, β -catenin の発現性は2群間で差はなかった。E-cadherin と β -catenin は、正常有棘細胞では細胞膜に、癌細胞では主に細胞質に発現していたが、角化を示す高分化の有棘細胞癌ではその発現性は正常有棘細胞に類似していた。以上より、p53は、通常の皮膚有棘細胞癌同様に褥瘡や熱傷瘢痕を母地とする有棘細胞癌の発生にも重要な役割を果たしており、E-cadherin や β -catenin は有棘細胞癌の細胞分化に関与している可能性が示唆された。

キーワード 褥瘡・熱傷瘢痕, 有棘細胞癌, p53, E-cadherin, β -catenin

はじめに

褥瘡や熱傷瘢痕を発生母地とする皮膚癌では、p53など発癌や浸潤・転移に関与する遺伝子に特異的な異常が認められる¹⁾。今回、褥瘡や熱傷瘢痕部に生じた有棘細胞癌を経験し、そのような発生母地のない通常の有棘細胞癌を対照に p53, Ki-67, E-

cadherin, β -catenin の発現について免疫組織化学を用いて比較検討したので報告する。

症 例

症例1.

患者：90歳、男性

国立病院機構嬉野医療センター 1) 研修医, 2) 皮膚科, 3) 整形外科, 4) 病理 (教育研修部)

別刷請求先：内藤慎二 国立病院機構嬉野医療センター 病理 (教育研修部)

〒843-0393 佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿丙2436

(平成21年8月28日受付, 平成21年12月11日受理)

Three Cases of Squamous Cell Carcinoma Arisen from Pressure-sore and Burn Scars : Immunohistochemical Examination of the Expression of p53, E-cadherin and β -catenin

Chen Wen-Husan, Ryusuke Kohri, Shihoko Okazaki, Chen Wen-Ya, Itaru Furuichi, and Shinji Naito, NHO Ureshino Medical Center

Key Words : pressure-sore /scarburn scar, squamous cell carcinoma, p53, E-cadherin, β -catenin

臨床診断：仙骨部褥瘡有棘細胞癌（図 1 A）

現病歴：1 年ほど前より仙骨褥瘡部に外用剤を使用するも難治。生検にて有棘細胞癌の診断、手術となる。

術後経過：退院。再発、転移なし。

症例 2.

患者：71 歳，女性

臨床診断：左足外側褥瘡部ボーエン病

現病歴：約 3 年前より，左足外側に褥瘡を生じ，生検にてボーエン病の診断，手術となる。

術後経過：退院。再発，転移なし。

症例 3.

患者：46 歳，女性

臨床診断：右下腿熱傷瘢痕部有棘細胞癌

既往歴：1 歳頃に，掘りごたつの中で両下肢に熱傷受傷。ケロイド形成。

現病歴：約 4 年前，熱傷部に亀裂のような傷が生じる。精査にて有棘細胞癌，単径部リンパ節転移の診断を受けるも放置。壊死が著明となり，嬉野医療センター整形外科入院，手術となる。

術後経過：退院。再発，転移なし。

対照例：褥瘡，熱傷瘢痕などの発生源のない通常の有棘細胞癌（以下 6 症例）。

症例 4. 87 歳 女性 右足背有棘細胞癌

症例 5. 96 歳 女性 前額部有棘細胞癌

症例 6. 83 歳 男性 右頬部有棘細胞癌

症例 7. 87 歳 女性 右頬部有棘細胞癌

症例 8. 80 歳 女性 左足背有棘細胞癌

症例 9. 89 歳 女性 左こめかみ部有棘細胞癌

病理組織および免疫組織化学所見

手術標本は 10% 中性ホルマリン固定後，パラフィン包埋し，hematoxylin and eosin (HE) 染色および免疫組織化学用に 3 mm に薄切した。免疫組織化学は avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い，deaminobenzidine (DAB) で発色し観察した。免疫組織化学には，抗 p53 抗体 (monoclonal mouse anti-human p53 protein, clone: DO-7, 1:50 dilution, DakoCytomation 社)，抗 Ki-67 抗体 (monoclonal mouse anti-human Ki-67 antigen, clone: MIB-1, 1:50 dilution, DakoCy-

表 1 免疫組織化学染色の評価

MIB-1/p-53	
判定	免疫反応性細胞の割合 (%)
—～+	0-10
++	10-60
+++	>60
E-Cadherin	
判定	免疫反応性細胞の割合 (%)
—	0-10
+	10-60
++	>60

tomation 社)，抗 E-Cadherin 抗体 (monoclonal mouse anti-human E-Cadherin, clone: NCH-38, 1:100 dilution, DakoCytomation 社)，抗 β -Catenin 抗体 (monoclonal mouse anti-human Beta-Catenin, clone: β -Catenin-1, 1:200 dilution, DakoCytomation 社) を用いた。その染色評価は表 1 に示す。

症例 1：不全角化性角質増生を示す不規則に肥厚した表皮には腫大した核を有する大型の異型細胞が，個細胞角化や mitosis を示しながら増殖していた。真皮浅層には形質細胞主体の著明な炎症細胞浸潤と線維性組織の増生が認められた (HE 染色) (図 1 B, C)。

免疫組織化学：p53 (++) (図 1 D)，Ki-67 (+) (図 1 E)，E-Cadherin (++) (図 1 F)， β -Catenin (++) (図 1 G)。

症例 2：肥厚した表皮には clumping cell を含む異型細胞が，多数の mitosis を示しながらシート状に増殖していた。真皮浅層には著明な炎症細胞浸潤が帯状に認められた。

免疫組織化学：p53 (++)，Ki-67 (++)，E-Cadherin (++)， β -Catenin (++)。

症例 3：線維性組織の増生，著明な炎症細胞浸潤が認められる皮下組織に高分化の有棘細胞癌が小胞巣状に浸潤しており，単径リンパ節にも転移していた。免疫組織化学：p53 (+)，Ki-67 (+)，E-Cadherin (++)， β -Catenin (++)。

表2 病理組織および免疫組織化学所見

	分化度	深達度	p53	Ki-67	E-Cadherin	β-Catenin
症例1	mod	E	+++	+	++	++
症例2	mod	E	+++	++	++	++
症例3	wel	DD	+	+	++	++
症例4	mod	DD	—	+	++	++
症例5	mod	DD	+++	+++	++	++
症例6	mod-wel	DD	+++	+++	++	++
症例7	por	A	—	+	++	++
症例8	wel	E	—	++	++	++
症例9	wel	UD	+++	+	++	++

分化度：por：低分化、mod：中分化、wel：高分化

深達度：E：上皮内、UD：真皮浅層、DD：真皮深層、A：皮下脂肪組織

p53, Ki-67：—：陰性、+：弱陽性、++：強陽性、+++：非常に強い陽性

E-Cadherin, β-Catenin：—：陰性、+：弱陽性、++：強陽性

(転移部：p53 (+), Ki-67 (+), E-Cadherin (+ +), β-Catenin (+ +))

9 症例の病理および免疫組織化学所見を表2に示した。p53蛋白の発現は、褥瘡、熱傷瘢痕部から発生した有棘細胞癌3例すべて陽性(100%：3/3)で、対照群では半数が陽性(50%：3/6)であっ

た。また、高分化型有棘細胞癌ではp53発現が低下する傾向が認められ、角化部の細胞では陰性であった。Ki-67やE-cadherin, β-cateninはすべての症例で陽性であったが、2群間の発現性に違いはなく、深達度との関連性も認められなかった。E-cadherinとβ-cateninは正常有棘細胞(図2A, E)では細胞膜上に発現し(図2B, F)、亀甲様に染色されるのに対し、低-中分化の癌細胞(図2C, E)では主に細胞質内にびまん性に発現していた(図2D, F)。しかしながら、角化傾向が目立つ高分化の癌細胞ではその発現性は、正常有棘細胞に類似していた(図3A-F)。

考 察

褥瘡や熱傷瘢痕は皮膚癌の発生母地となるが¹⁾⁻⁶⁾、その組織型の多くは有棘細胞癌で、とくに褥瘡を発生母地とするものは進行癌で予後不良のものが多²⁾。また、熱傷瘢痕を母地とするものと褥瘡瘢痕を母地とするものでは、頻度および悪性度に違いが

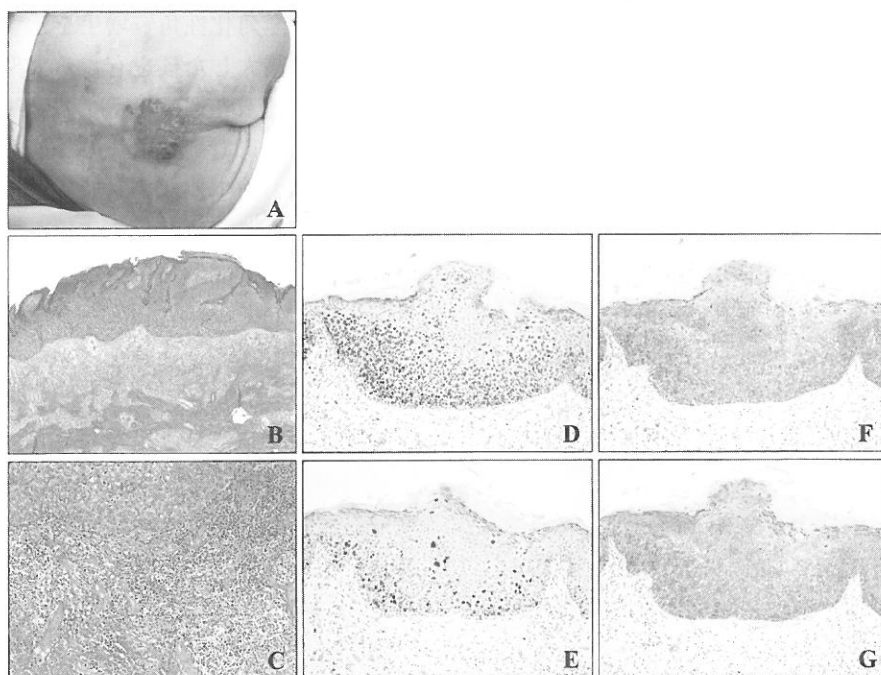


図1 仙骨部褥瘡有棘細胞癌(症例1)

(A) 肉眼像：仙骨部に一部瘢痕化した直径約4 cmの潰瘍が認められる。(B, C) 病理組織像：肥厚した表皮には異型細胞がシート状に増殖し、真皮浅層には著明な炎症細胞浸潤と線維化が認められる(HE染色 B：x40, C：x100)。免疫組織化学：(D) p53(++)、(E) Ki-67(+), (F) E-Cadherin(++), (G) β-Catenin(++) (x100)。

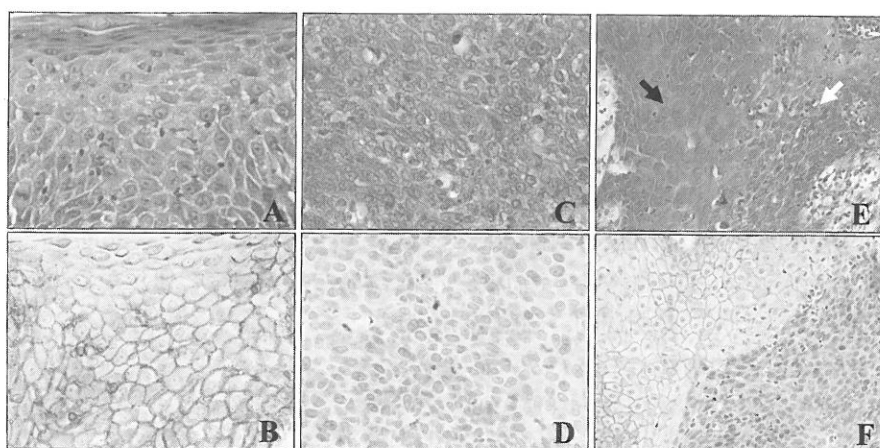


図2 正常有棘細胞と有棘細胞癌における E-Cadherin の発現

(A) 正常有棘細胞：整然と配列する有棘細胞には明瞭な細胞間橋が認められる (HE 染色 x400)。(B) E-Cadherin は細胞膜上に発現しており亀甲様に染色される (x400)。(C) 有棘細胞癌：中分化型有棘細胞癌 不整に配列する核は重層化を示し、細胞境界も不明瞭である (HE 染色 x400)。(D) E-Cadherin は細胞質にびまん性に染色される (x400)。(E) 正常部と癌部の境界：正常有棘細胞 (black arrow) と有棘細胞癌 (white arrow) (HE 染色 x200)。(F) 境界部では E-Cadherin の発現性の違いがより明瞭である (x200)。

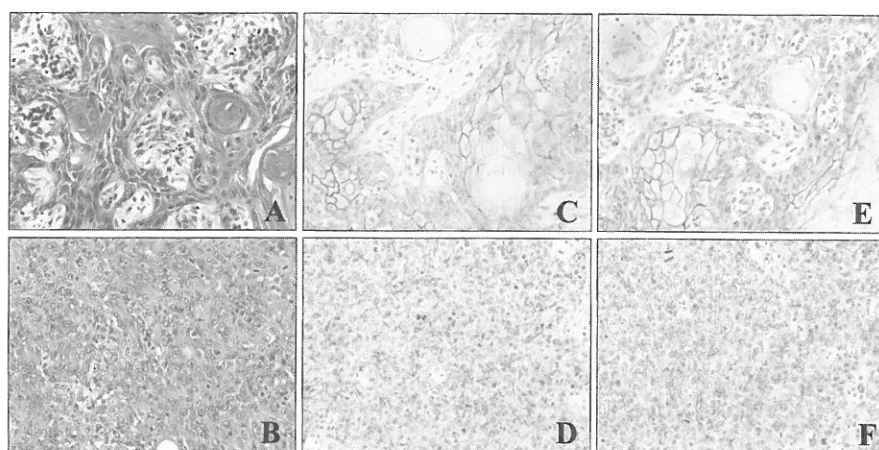


図3 有棘細胞癌における E-Cadherin と β -Catenin の発現

(A) 高分化型有棘細胞癌：著明な角化傾向 (癌真珠) が認められる (HE 染色 x200)。(B) 中分化型有棘細胞癌：角化傾向に乏しく細胞境界も不明瞭である (HE 染色 x200)。(C, D) E-Cadherin は高分化型有棘細胞癌では細胞膜上に亀甲様に染色され、低分化型有棘細胞癌では細胞質にびまん性に発現している (x200)。(E, F) β -Catenin は E-Cadherin と同様の局在を示す (x200)。

あり、熱傷瘢痕から生じた有棘細胞癌は有棘細胞癌全体の15%程度、褥瘡部から生じるものは10%以下とされ³⁾、発癌までの期間は、熱傷部で平均約30年であるのに対し、褥瘡部では平均約20年と短く、転移の頻度は熱傷部の38%に対し、褥瘡部のものは

61%と悪性度、死亡率ともに高い³⁾⁴⁾。本症例も発癌までの期間は熱傷部の42年に対し褥瘡部のものは平均約2年と短期間であった。また、リンパ節転移が症例3に認められたが、この症例は癌の診断後本人の意志による未治療期間が4年と長く、易転移性に

関する評価は難しいと考えられた。現在、すべての症例が術後1年以上経過しているが再発は認められていない。

癌抑制遺伝子 p53が、皮膚に発生する有棘細胞癌や悪性線維性組織球腫、悪性黒色腫の発生に関与していることが報告されている⁵⁾。今回、褥瘡、熱傷瘢痕からの有棘細胞癌3例は発現の程度は異なるもののすべて陽性(100%)であり、対照群では半数(50%)が陽性であった。また、細胞周期、細胞増殖に関与する Ki-67は全症例で陽性であったが、その発現性は2群間に明らかな違いは認められなかった。以上の結果は、p53が、通常の皮膚有棘細胞癌の発生同様に、褥瘡部や熱傷瘢痕を発生母地とする有棘細胞癌発生にも、何らかの重要な役割を果たしている可能性を示唆していると考えられる。また角化傾向の強い高分化型有棘細胞癌では p53発現は低下する傾向にあり、その理由として apoptosis からの回避や角化(分化)への直接的関与が推測されるが、それらを明らかにするには更なる症例の集積と解析が必要である。

Cadherin は膜1回貫通型の蛋白質で、Catenin と複合体を形成し、強固な細胞間接着に機能しており、癌細胞においては Catenin のリン酸化が細胞内シグナル伝達因子 src の活性化を介し浸潤や転移に関与していることが報告されている^{6)~8)}。実際、E-cadherin や β -catenin は、食道癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、子宮頸癌、膵癌、肝細胞癌など多くの癌で異常な発現が認められ⁹⁾¹⁰⁾、浸潤や転移、分化に関与することが知られている¹¹⁾¹²⁾。本検討では、E-cadherin と β -catenin の発現性は褥瘡、熱傷瘢痕部の有棘細胞癌と対照との間に差はなく、深達度による違いについても明らかな差は認められなかったが、同様の結果が過去 Ueda 等によっても報告されている¹³⁾。一方で、正常有棘細胞と癌細胞との間には、E-cadherin と β -catenin の発現分布に違いが認められ、正常有棘細胞では細胞膜に強陽性に発現し亀甲様の染色性を示すのに対し、有棘細胞癌では、細胞膜での発現が低下し細胞質全体にびまん性に染色された。この発現性は、有棘細胞癌の分化度にも関係しており、症例3や症例8、9にみられた角化傾向の強い高分化の腫瘍細胞では正常有棘細胞に類似した亀甲様の染色性を示していた。有棘細胞の腫瘍化にともなうこのような細胞上の局在変化は、E-cadherin や β -catenin が有棘細胞癌の carcinogenesis や細胞分化に関与している可能性

を示唆しており、さらには細胞骨格の変化やそれにとともなう細胞生物学的動態の変化、細胞内情報伝達系の活性化に関与している可能性を推測させる。また今回、褥瘡、熱傷瘢痕を発生母地とする3症例すべてに著明な炎症細胞浸潤と線維組織の増生が認められたが、組織修復におけるこのような持続する炎症の存在が、p53や E-cadherin、 β -catenin の異常を誘発し癌の発生に何らかの関与をしている可能性が疑われる。

結 語

褥瘡や熱傷瘢痕を母地とする有棘細胞癌において、癌抑制遺伝子 p53は、その発生と細胞分化に、細胞接着因子 E-Cadherin や β -catenin は、細胞形態・分化に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

〔参考〕

- 1) Hayashi M, Tamura G, Kato N et al. Genetic analysis of cutaneous squamous cell carcinomas arising from different area, *Pathol Int* 2003; 53: 602-7.
- 2) 畠 克彦, 阿部清秀, 高見佳宏. 褥瘡を発生母地とした有棘細胞癌. *皮膚臨床* 1993; 35: 643-7.
- 3) 辻井直樹, 竹中秀也, 寺沢直子 ほか. 左大転子部の褥瘡瘢痕上に発生した有棘細胞癌の1例 *Skin Cancer* 1999; 14: 275-7.
- 4) 曾我部洋子, 高橋亜由美, 田村敦志 ほか. 褥瘡から生じた verrucous carcinoma の1例. *臨皮* 2000; 54: 829-32.
- 5) Alconchel DM, Olivares C, Alvarez R. Squamous cell carcinoma, malignant melanoma and malignant fibrous histiocytoma arising in burn scars. *Br J Dermatol* 1997; 137: 793-8.
- 6) Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M. Expression recombinant cadherins mediate cell sorting in model systems. *Cell* 1988; 54: 993-1001.
- 7) Piedra J, Miravet S, Castano J et al. p120 catenin-associated Fer and Fyn tyrosine kinases regulate β -catenin Tyr-142 phosphorylation and β -catenin- α -catenin interaction. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 2287-97.
- 8) Roura S, Miravet S, Piedra J et al. Regulation

- of E-cadherin/catenin association by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 36734-40.
- 9) Koseki S, Aoki T, Ansai S. An immunohistochemical study of E-cadherin expression in human squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 416-22.
- 10) Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol* 2004 ; 26 : 372-8.
- 11) Tada H, Hatoko M, Muramatsu T et al. Expression of E-cadherin in skin carcinomas *J Dermatopathol* 1996 ; 23 : 104-10.
- 12) Wu H, Lotan R, Menter D et al. Expression of E-cadherin is associated with squamous differentiation in squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 2000 ; 20 : 1385-90.
- 13) Ueda A, Suda K, Matsumoto T et al. A clinicopathological and immunohistochemical comparison of squamous cell carcinoma arising in scars versus nonscar SCC in Japanese patient. *Am J Dermatopathol* 2006 ; 28 : 472-7.
- 11) Tada H, Hatoko M, Muramatsu T et al. Expression of E-cadherin in skin carcinomas J Dermatopathol 1996 ; 23 : 104-10.

Three cases of squamous cell carcinoma arisen from pressure-sore and burn scars -Immunohistochemical examination of the expression of p53, E-cadherin and β -catenin-

Chen Wen-Hsuan, Ryusuke Kohri, Shihoko Okazaki,
Chen Wen-Ya, Itaru Furuichi, and Shinji Naito

Abstract It is well known that pressure-sore and burn scars are precancerous lesions of squamous cell carcinoma (SCC). In this study, we report three cases of SCC, including one case which arose from a pressure-sore scar of the sacral region in a 90-year-old man, one case of Bowen's disease which had arisen from a pressure-sore scar of the left foot in a 71-year-old woman, and a case of SCC which had arisen from a burn scar of the right lower leg in a 46-year-old woman. We examined histopathologically these SCCs and compared them with SCCs without the background of the pressure-sore or burn scars. These SCCs were composed of a poorly differentiated SCC, four moderately differentiated SCCs and four well differentiated SCCs, and then three SCCs in situ and six advanced SCCs. In an immunohistopathological study, p53 protein was expressed in all cases with the background of pressure-sore and burn scars (100%). On the other hand, it was expressed in half of the control cases without scars (50%).

There were no significant differences in the intension and localization of Ki-67, E-cadherin and β -catenin proteins' expression. However, the differential localization of E-cadherin and β -catenin proteins was observed between normal prickle cell and carcinoma cell. Namely, they were mainly expressed on the plasma membrane of prickle cell and in the cytoplasm of carcinoma cell, respectively. In addition, their expression pattern in very well differentiated SCC was similar to that of normal prickle cell. These results suggested that p53 might play an important role in the carcinogenesis of SCC which had arisen from the pressure-sore and burn scars as well as usual SCC of the skin, and it was assumed that E-cadherin and β -catenin might participate in cell differentiation.