

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Keloidal Dermatofibroma: Clinicopathological Comparison of 52 Cases with a Series of 2077 Other Dermatofibromas

ケロイド型皮膚線維腫 52 例の臨床病理学的検討
-その他 2077 例の皮膚線維腫との比較-

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野
大学院生 西本 あか奈

Journal of Dermatology 2023 掲載予定

DOI: 10.1111/1364-8138.16638

皮膚線維腫 (dermatofibroma, 以下 DF) は頻度の高い皮膚良性腫瘍だが、その原因については未だ明らかではなく、特に腫瘍性病変であるか反応性病変であるかについては議論がある。DF には様々な亜型が報告されており、その一つであるケロイド型 (keloidal dermatofibroma, 以下 KDF) はケロイドコラーゲン (keloidal collagen, 以下 KC) を有することが特徴の稀な亜型である。KDF は 1998 年に 10 例の症例報告として初めて報告されたが、以降も 5 例しか報告がない。KDF はケロイドと同様に外傷を契機に発症するのか、さらに DF 自体の発生原因が腫瘍なのか外傷なのかについて考察するため、本研究では 2129 例の DF について、臨床所見、病理学的所見を調べて統計学的解析を行なったため報告した。

日本医科大学武蔵小杉病院皮膚病理学研究室における匿名化された研究用バーチャルスライドデータベースの中から、2016 年-2019 年に DF と診断された 2129 例の検体及び匿名化背景データを対象とし、KC の含有面積や細胞密度、構造変化を含む各種項目について評価を行った。データ解析では、KC あり群となし群に置いて、それぞれの項目の発生率に有意差があるかどうかを統計学的に検討した (Fisher の正確確率検定、Student の t 検定)。また、KDF における KC の発生が一次的であるか二次的であるかを推察する目的で、KC の占有面積及び DF の占有面積に相関があるかどうかを Pearson の相関係数にて解析した。更に、KDF における KC の発生に反復的な外傷の影響があるかどうかを推察する目的で、KC 量の多寡及び DF のサイズの 2 項目を KDF 発生からの時間経過に相関しうる項目と仮定し、それぞれ平均よりも大きい群と小さい群に分けて新鮮出血の有無に発生率の差があるかどうかを Fisher の正確確率検定にて解析した。

全 2129 例のうち、KDF と診断された例は 52 例 (2.4%) であった。他の DF と比較し、KDF は前腕や手の特に背側に多く ($p < 0.0001$, 0.0019)、この分布は体幹に発生しやすいケロイド

や、下肢に発生しやすい一般的な DF とも異なる分布を示していた。また、KDF はその他の DF と比較して特に皮膚浅層に多く ($p < 0.0001$)、高い細胞密度及び新鮮出血を伴いやすかった(ともに $p < 0.0001$)。また、KC 量と KDF 自体の腫瘍面積の相関関係を比較したところ、特に KC 量の少ない発生初期と思われる病変においては相関が認められなかった(相関係数 0.164、95%信頼区間-0.184-0.476、 $p = 0.354$)。また新鮮出血は、KC 量を指標とした場合にも DF 面積を指標とした場合にも、発生から時間が経過していると思われる KDF と発生初期と思われる KDF とで有意差のない頻度 ($p = 0.30, 1.00$) で見られた。

KDF の本研究における 52 例の KDF は現在までの報告で最大の症例集積となる。従来からの論点である「KDF における KC 集積は DF 発生起因となった外傷由来のものであり一次的であるのか、それとも既存の DF における外傷が加わり二次的な変化が起きたものなのか」については症例数の少なさ故に結論が出ていない。本研究では、KC 量の少ない KDF において DF 面積と KC 量に相関がないことから、既存の DF に外傷性変化が加わることが KDF の発生原因である、すなわち KC 発現は DF における二次的な変化であると推察した。また、一般的なケロイドは皮膚緊張がその増大に寄与するが、KDF では皮膚張力の少ない前腕・手に発生しやすいことから、同様に皮膚張力の少ない耳垂に発生するいわゆるピアスケロイドと同様に、繰り返しの外傷が発生に関わっている可能性を考え、検証によりこれを裏付けた。従来、一般的な DF の発生原因として外傷による二次的発症を支持する場合、KDF 自体が外傷由来と考えられてきたため KDF という亜型の存在がその根拠となることがあったが、本研究によりこの仮説はより否定的となった。

二次審査において、術前診断に関する臨床的特徴に関する質問には、血管腫や毛細血管拡張性肉芽腫と記載されていたものがあったため、通常の皮膚線維腫よりも赤みがあることが示唆されると回答された。出血とケロイド膠原線維の関係に関する質問には、間接的に関係がある可能性が示唆された。皮膚線維腫にケロイド様変化が起こっただけであれば亜型として認められるかという質問に対しては、ケロイド型皮膚線維腫は皮膚線維腫の分類について検討した 10 本の文献中 6 本に記載されているため、一般的には認知されているものとの考えが示された。また、発生部位として皮膚張力が高くケロイドの好発部位である背中や胸部に発生したものがほぼないことから、ケロイド型皮膚線維腫は単なるケロイドと皮膚線維腫の衝突病変とは考えにくいと回答した。皮膚線維腫に加わる外傷とは何を示すのかという質問に対しては、表皮損傷を伴わない腫瘍内出血が見られることから、日常生活で見られる軽微な打撲のようなものを想定していると回答された。TGF β などの分子レベルでの解析についての質問では、既存の論文では皮膚線維腫内での TGF β の高発現が認められており、ケロイドでも見られるように TGF β には細胞外マトリックスの蓄積を促進する作用もあるためケロイド型皮膚線維腫の発生要因として背景的に関与している可能性もあるが不明な点も多いため、今後免疫染色を含め検討をしていきたいと回答された。本論文は皮膚線維腫の原因解明のみならず、創傷治癒の機序解明にも寄与できることが確認され、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。