

Basaloid Follicular Hamartomaの1例

宇佐川, 祐子
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

三苫, 千景
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

伊東, 孝通
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

伊藤, さおり
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/1786402>

出版情報：福岡醫學雑誌. 107 (8), pp.155-160, 2016-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

症 例

Basaloid Follicular Hamartoma の 1 例

¹⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

²⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

³⁾福岡皮膚病理診断研究所

宇佐川祐子¹⁾, 三 苦 千 景²⁾, 伊 東 孝 通¹⁾, 伊 藤 さ お り¹⁾,
桐 生 美 磨³⁾, 内 博 史¹⁾, 古 江 増 隆¹⁾²⁾

A case of Basaloid Follicular Hamartoma

Yuko USAGAWA¹⁾, Chikage MITOMA²⁾, Takamichi ITO¹⁾, Saori ITO¹⁾, Hiromaro KIRYU³⁾,
Hiroshi UCHI¹⁾, Masutaka FURUE¹⁾²⁾

¹⁾*Department of Dermatology, Graduate of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka 812-8582, Japan*

²⁾*Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan*

³⁾*Fukuoka Institute for Dermatopathology, Fukuoka 813-0044, Japan.*

Abstract

We here describe a case of solitary basaloid follicular hamartoma (BFH) : the case developing in company with senile lentigo on the nose. BFH is a relatively rare benign follicular neoplasm of undetermined etiology. Histologically, the specimen consisted of small-sized squamoid or basaloid cells and follicular germ-like cells in the periphery of the tumor nests. There were no infundibular cysts. BFH should be differentiated from infundibulocystic basal cell carcinoma (BCC), which consists of squamoid or basaloid cells in company with infundibular cysts, tumor of follicular infundibulum or trichoepithelioma. We analyzed the immunohistochemical findings of the case in comparison with those of BCC and trichoepithelioma. An immunohistochemical examination revealed 1) that Bcl-2 and CD10 was preferentially expressed in the outermost cells in the tumor nests consisting of follicular germ-like cells, 2) that most of the tumor cells, especially germ-like cells, were strongly positive for Ber-EP4, and 3) that peritumoral stroma was positive for CD34. The immunohistochemical findings of our cases supported that BFH should be differentiated from BCC, a common malignant neoplasm.

Key words : basaloid follicular hamartoma, infundibulocystic basal cell carcinoma

はじめに

Basaloid follicular hamartoma (BFH) は 1985 年に Mehregan と Baker¹⁾ がその名称を提唱した毛包系良性腫瘍である。それ以前に Brown ら²⁾ は顔や腋窩などに丘疹が多発し、同じような組織

像を呈し重症筋無力症とびまん性脱毛を伴う例を hair-follicle hamartoma として報告していた。1992 年, Brownstein は BFH の複数の症例について解析し, 家族歴や皮膚外病変を認めない例や単発例もあること, 顔に 1-2 mm ほどの小丘疹がみられることが多く, 組織学的には周囲の間質と

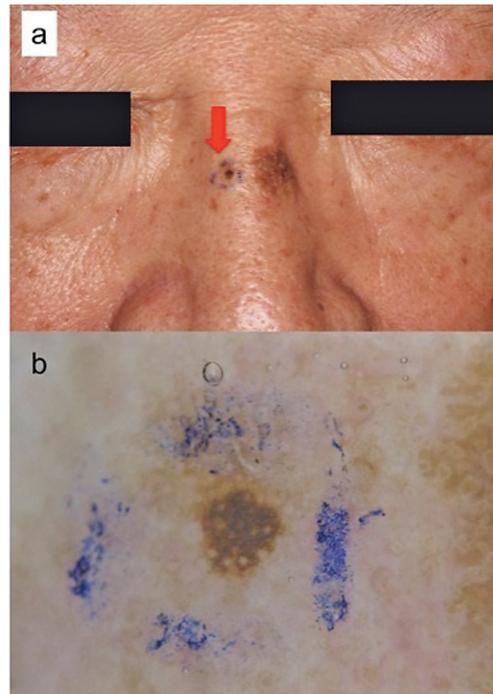


図1 症例の臨床像とダーモスコピー像
a. 鼻背部右側に径1.5 mmの褐色斑を認める。
b. Pseudonetworkがみられ、辺縁は虫食い状にやや不整である。

明瞭に境界された毛包漏斗部由来の基底細胞様もしくは有棘細胞様細胞で構成される網目状、腺腫様の胞巣がみられると報告した³⁾。時同じくして1987年、Ackermanらは顔に好発し、組織学的に毛包漏斗部の細胞に似た腫瘍細胞が網目状の胞巣を形成し、成熟した病変では多数の小型のinfundibular cystがみられる基底細胞癌(basal cell carcinoma, BCC)をBCC with follicular differentiationとして初めて報告し⁴⁾、1990年にinfundibulocystic BCC (IBCC)という名称を提唱した⁵⁾。BFHとIBCCの腫瘍細胞は類似しており、これらの腫瘍の異同については議論が続いている。また、BFHの組織像はtumor of follicular infundibulumや毛包上皮種(trichoepithelioma, TE)とも鑑別を要する。

毛包系腫瘍の診断には免疫組織化学所見が一助となりうることもあるが確立した方法ではない。BCCやTEについては、古くからBcl-2, CD10, CD34^{6)~8)}の免疫組織化学染色像が検討されており、近年ではBer-EP4の報告⁹⁾もある。BFHについてはBcl-2, CD10, CD34の染色像が検討されているがその症例数は少なく¹⁰⁾¹¹⁾、Ber-EP4

の報告はない。我々は、鼻背に老人性色素斑を伴い発生したBFHを経験した。その組織像をIBCC, tumor of follicular infundibulumやTEと比較し、Bcl-2, CD10, Ber-EP4, CD34の免疫組織化学染色像をBCCやTEの報告例と比較検討し報告する。

症 例

症例：69歳，男性。

主訴：鼻背部の褐色斑

現病歴：出現時期は不明である。精査のため当科を紹介され受診した。

現症(図1a)：鼻背部右側に径1.5 mmの褐色斑を認めた。

ダーモスコピー像(図1b)：Pseudonetworkがみられ、辺縁は虫食い状にやや不整だった。

病理組織所見：真皮に腫瘍胞巣を形成していた。直上の表皮にはbudding様の表皮索の延長がみられ、基底細胞のメラニン色素が増加していた(図2a)。網目状の腫瘍胞巣を構成する腫瘍細胞の主体は小型の有棘細胞様細胞で、辺縁に毛芽細胞様細胞もみられた(図2a, 青矢印；図2b)。

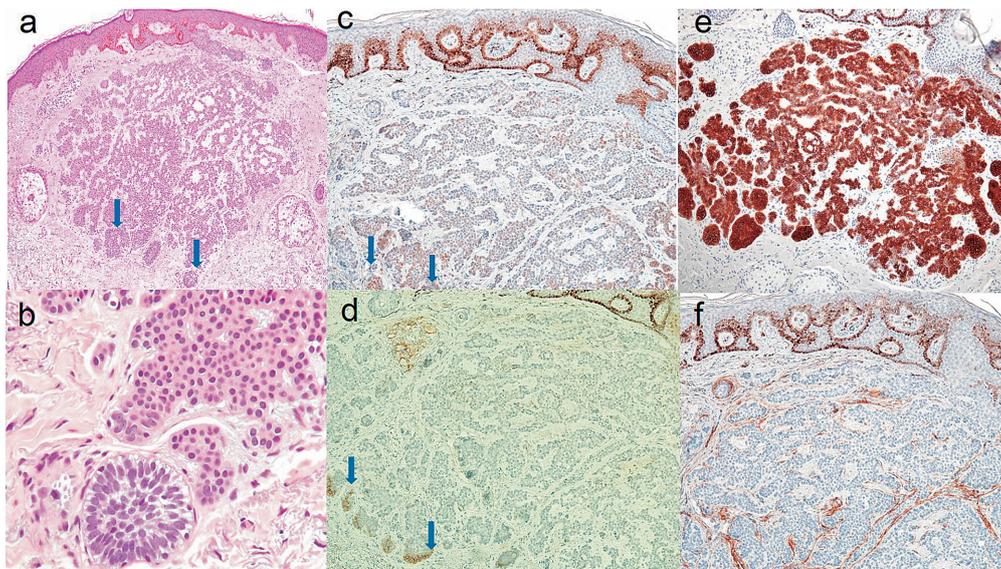


図2 症例の病理組織像

- a. 真皮に腫瘍胞巣をみられ、直上の表皮には budding 様の表皮索の延長がみられ、基底細胞のメラニン色素が増加している (HE 染色, $\times 40$).
- b. 網目状の腫瘍胞巣を構成する腫瘍細胞の主体は有棘細胞様細胞で、辺縁に毛芽細胞様細胞 (図 2a, 青矢印) もみられる (HE 染色, $\times 400$).
- c. Bcl-2 は有棘細胞様細胞には弱く陽性で、毛芽細胞様細胞 (青矢印) にやや強く染色された ($\times 100$). 表皮基底層のシグナルはメラニン顆粒である.
- d. CD10 は胞巣辺縁の毛芽細胞様細胞の一部に陽性である ($\times 100$). 表皮基底層のシグナルはメラニン顆粒である.
- e. Ber-EP4 は腫瘍細胞の大半に陽性に染色され、毛芽細胞様細胞により強く染色される ($\times 100$). 表皮基底層のシグナルはメラニン顆粒である.
- f. CD34 は腫瘍胞巣周囲の間質の細胞に陽性、腫瘍細胞は陰性である ($\times 100$). 表皮基底層のシグナルはメラニン顆粒である.

免疫組織化学染色像：Bcl-2 は有棘細胞様細胞には弱く陽性で、毛芽細胞様細胞 (青矢印) にやや強く染色された (図 2c；表皮基底層のシグナルはメラニン顆粒)。CD10 は胞巣辺縁の毛芽細胞様細胞の一部に陽性だった (図 2d)。Ber-EP4 は腫瘍細胞の大半に陽性に染色され、毛芽細胞様細胞により強く染色された (図 2e)。CD34 は腫瘍胞巣周囲の間質の細胞に陽性、腫瘍細胞は陰性だった (図 2f)。腫瘍細胞の MIB-1 index は 5% 以下だった。

診断：BFH, 老人性色素斑

臨床経過：切除後局所再発はみられていない。

考 察

BFH は過誤腫もしくは良性の毛包系腫瘍である。臨床的には孤発型、線状、播種型の 3 種があり、播種型では皮膚外病変を合併することがある³⁾。その組織像は BCC のバリエーションである IBCC や tumor of follicular infundibulum と類似

する。BFH は IBCC と比較して真皮浅層に局限して正常毛包構造と似た基底細胞様細胞や有棘細胞様細胞で構成される胞巣がみられ、既存の毛包への浸潤や破壊を認めない¹²⁾。IBCC の組織像は Ackerman らにより詳細に検討されており、(1) 他の BCC の組織像を含むことがある、(2) 成熟した病変では腫瘍胞巣に角質嚢腫がみられる、(3) 3 種類の腫瘍細胞から構成される、(4) 腫瘍は表皮または毛包漏斗部と連続していることが多い、などの特徴を有する³⁾¹³⁾。(1) に関しては、IBCC の腫瘍近傍もしくは連続して nodular BCC がみられることが多い¹⁴⁾。(2) に関しては、IBCC は既存の毛包漏斗部を巻き込んでいたり、腫瘍細胞索内に複数の小型角質嚢腫を含むことが多い。(3) 典型的な IBCC では、小型の有棘細胞様もしくは基底細胞様細胞、毛乳頭を形成しない毛芽細胞様細胞、角質嚢腫を形成する細胞の 3 種類で構成される。間質には特異的ではないが、ムチン沈着、線維化、結合組織間に裂隙を見ることが多い。

表1 BFH, TE, BCC の免疫組織学的検討^{(6)~(11)16)}

	BFH	TE	BCC	自 験 例
Bcl-2	腫瘍胞巣外層の腫瘍細胞に陽性	胞巣最外層の腫瘍細胞、もしくは腫瘍細胞にびまん性に陽性	腫瘍細胞にびまん性に陽性	腫瘍胞巣の有棘細胞様細胞に陰性もしくは弱陽性、毛芽細胞様細胞に陽性
CD10	腫瘍間質のみ陽性	間質のみ陽性>腫瘍細胞および間質に陽性>腫瘍細胞のみ陽性	腫瘍細胞および間質に陽性>腫瘍細胞のみ陽性>間質のみ陽性	毛芽細胞様細胞の一部に陽性
Ber-EP4	N/A	50%の症例で、5%以上の腫瘍細胞に陽性	100%の症例で、5%以上の腫瘍細胞に陽性	腫瘍胞巣の有棘細胞様細胞の大半に陽性、毛芽細胞様細胞に強陽性
CD34	腫瘍胞巣周囲の間質に陽性	腫瘍胞巣周囲の間質に陽性	腫瘍胞巣周囲の間質に陰性もしくは陽性	腫瘍胞巣周囲の間質に陽性

N/A: 検討している文献なし.

自験例は上記の(1)と(2)を欠いた。(3)に関して小型の有棘細胞様細胞と胞巣辺縁の毛芽細胞様細胞の2種で構成されていた。また、検討した標本切片では腫瘍胞巣は表皮や毛包漏斗部と連続していなかった。以上の組織像より、自験例は、IBCCの可能性は残るもののBFHと診断した。なお tumor of follicular infundibulum は構成細胞がおおむね明調の有棘細胞様細胞である点、毛芽構造を伴う表皮に連続する横広の局面型病変という構築から鑑別した。

BFHにおいて免疫組織化学染色は診断の一助となり得るかどうか検討すべく、自験例に対してBcl-2, CD10, Ber-EP4, CD34の免疫組織化学染色を行い、BCC, TEやBFHの報告例の所見と比較した(表1)。Bcl-2は細胞死を抑制するがん遺伝子で¹⁵⁾、BCCではほぼ全ての症例の腫瘍細胞にびまん性に陽性になるのに対して¹⁶⁾¹⁷⁾、TEでは胞巣の最外層の腫瘍細胞のみに陽性を示したという報告や¹⁶⁾、BCC 317例、TE 143例の検討でほぼ100%の症例で陽性で、いずれも約90%は腫瘍細胞にびまん性に陽性、それぞれ5%、10%の症例で胞巣の最外層のみ陽性であったという報告⁷⁾がある。BFHでは腫瘍胞巣の外層で陽性であったという報告があり¹⁰⁾、自験例も同様にBcl-2は有棘細胞様細胞には弱く陽性で、胞巣の辺縁の毛芽細胞様細胞にはやや強く染色された。

CD10は分子量100kDaのII型膜蛋白で、膜結合型中性エンドペプチターゼである。分化前のリンパ球前駆細胞の他、局所浸潤を認める様々な腫

瘍間質の線維芽細胞様細胞¹⁸⁾¹⁹⁾や、腫瘍細胞に発現し²⁰⁾、その陽性率は腫瘍の悪性化、局所浸潤や転移能と相関がみられる^{18)~20)}。BCCとTEの多数例を比較検討した報告では、CD10は310例中159例(51%)のBCC、144例中38例(26%)のTEで腫瘍細胞と胞巣周囲の間質ともに陽性を示す一方、BCCの23%、TEの60%で腫瘍間質のみ陽性、BCCの25%、TEの8%で腫瘍細胞のみ陽性を示した⁷⁾。BFHではCD10は腫瘍間質に陽性だった¹⁰⁾と報告されるが、自験例ではBcl-2と同様、毛芽細胞様細胞に陽性という異なる結果が得られた。Pobletら²¹⁾によれば、初期成長期毛の毛母細胞はCD10陽性であるが、後期成長期毛の毛母細胞では陰転化することから、BFHの腫瘍細胞の分化の程度によってCD10の発現は変化する可能性が高いと考えられた。

CD34は、皮膚では血球前駆細胞、血管内皮細胞の他、毛包周囲の間質の紡錘形細胞に陽性になる²²⁾。TEでは腫瘍胞巣を取り囲む間質に陽性だが、BCCでは陰性だったという報告¹⁰⁾、もしくはBCC, TEともに胞巣周囲の間質に陽性になるが、TEの方がその陽性率が高いという報告¹⁸⁾がある。BFHの検討ではCD34は腫瘍間質に陽性で¹⁰⁾¹¹⁾、自験例も同様だった。

Ber-EP4は、34kDaと39kDaの二つの糖蛋白質を認識し、正常皮膚組織ではエクリン汗腺の分泌部、休止期と成長期の早期に毛包下部にある毛芽細胞の他、多くの上皮系細胞や癌細胞に発現している⁹⁾。皮膚腫瘍におけるBer-EP4の発現の

検討によると, Ber-EP4 はモルフェア型を除くほぼ 100% の BCC, 90% の nodular trichoblastoma, 50% の TE で 5% 以上の腫瘍細胞に陽性であった一方, 日光角化症, ボーエン病, 脂漏性角化症や汗孔腫の腫瘍細胞では陰性だった⁹⁾. Krahl らの検討でも, Ber-EP4 は BCC 全例で陽性, desmoplastic TE は 16 例中 12 例の腫瘍細胞に陽性だった²³⁾. BFH における Ber-EP4 の発現については, 我々の探す限り今までに検討されていなかった. 自験例では Ber-EP4 は腫瘍胞巣を構成する 2 種の腫瘍細胞のうち胞巣辺縁の毛芽への分化を示唆する毛芽細胞様細胞により強く染色された.

鼻背に老人性色素斑を伴い発生した BFH の 1 例を報告した. Bcl-2, CD10, Ber-EP4, CD34 の免疫組織化学所見は BCC の既報告例と近似しており, 鑑別の一助にはなり得ないのではないかと考えた. 自験例は有棘細胞様細胞, 毛芽細胞様細胞の 2 種で構成され, 角質嚢腫を伴わない点が IBCC と鑑別されると考えたが, 文献上既に指摘されているように両者の鑑別は非常に困難であり, 腫瘍細胞の分化の程度によって, BFH あるいは IBCC と診断されうる可能性が高いと考えた.

参 考 文 献

- 1) Mehregan AH and Baker S : Basaloid follicular hamartoma : three cases with localized and systematized unilateral lesions. *J Cutan Pathol* 12 : 55-65, 1985.
- 2) Brown AC, Crounse RG and Winkelmann RK : Generalized hair follicle hamartoma associated with alopecia, aminoaciduria and myasthenia gravis. *Arch Dermatol* 199 : 478-493, 1969.
- 3) Brownstein MH : Basaloid follicular hamartoma : solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol* 27 : 237-240, 1992.
- 4) Tozawa T and Ackerman AB : Basal cell carcinoma with follicular differentiation. *Am J Dermatopathol* 9 : 474-482, 1987.
- 5) Walsh N and Ackerman AB : Infundibulocystic basal cell carcinoma : A newly described variant. *Mod Pathol* 3 : 599-608, 1990.
- 6) Kirchmann TT, Prieto VG and Smoller BR : CD34 staining pattern distinguishes basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 130 : 589-592, 1994.
- 7) Tebcherani AJ, de Andrade HF Jr and Sotto MN : Diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing trichoepithelioma and basal cell carcinoma : evaluation using tissue microarray samples. *Mod Pathol* 25 : 1345-1353, 2012.
- 8) Pham TT, Selim MA, Burchette JL Jr, Madden J, Turner J and Herman C : CD10 expression in trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 33 : 123-128, 2006.
- 9) Ansai S, Takayama R, Kimura T and Kawana S : Ber-EP4 is a useful marker for follicular germinative cell differentiation of cutaneous epithelial neoplasms. *J Dermatol* 39 : 688-692, 2012.
- 10) Ramos-Ceballos FI, Pashaei S, Kincannon JM, Morgan MB and Smoller BR : Bcl-2, CD34 and CD10 expression in basaloid follicular hamartoma, vellus hair hamartoma and neurofollicular hamartoma demonstrate full follicular differentiation. *J Cutan Pathol* 35 : 477-483, 2008.
- 11) Naeyaert JM, Pauwels C, Geerts ML and Verplancke P : CD34 and Ki-67 staining patterns of basaloid follicular hamartoma are different from those in fibroepithelioma of Pinkus and other variants of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 28 : 538-541, 2001.
- 12) Requena L, Fariña MC, Robledo M, Sanguenza OP, Sanchez E, Villanueva A, Marquina A and Tamarit R : Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinomas : a genodermatosis different from nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 135 : 1227-1235, 1999.
- 13) Basal-cell carcinoma with follicular differentiation. Ackerman AB, Viragh PA, Chongchitnant N, ed. In *Neoplasms with follicular differentiation*. LEA & FEBIGER, Philadelphia/London, 1993.
- 14) Yoshida Y, Urabe K, Mashino T, Duan H, Kiryu H, Masuda T, Koga T and Furue M : Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma. *Dermatology* 207 : 57-60, 2003.
- 15) Hockenbery D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD and Korsmeyer SJ : Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 348 : 334-336, 1990.
- 16) Poniecka AW and Alexis JB : An immunohistochemical study of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 21 : 332-336, 1999.
- 17) Morales-Ducret CRJ, van de Rijn M, LeBrun DP and Smoller BR : Bcl-2 expression in primary malignancies of the skin. *Arch Dermatol* 131 : 909-912, 1995.
- 18) Atherton AJ, O'Hare MJ, Buluwela L, Titley J,

- Monaghan P, Paterson HF, Warburton MJ and Gusterson BA : Ectoenzyme regulation by phenotypically distinct fibroblast sub-populations isolated from the human mammary gland. *J Cell Sci* 107 : 2931-2939, 1994.
- 19) Takahara M, Chen S, Kido M, Takeuchi S, Uchi H, Tu Y, Moroi Y and Furue M : Stromal CD10 expression, as well as increased dermal macrophages and decreased Langerhans cells, are associated with malignant transformation of keratinocytes. *J Cutan Pathol* 26 : 668-674, 2009.
- 20) Kadota K, Buitrago D, Lee MC, Villena-Vargas, Sima CS, Jones DR, Travis WD and Adusumilli PS : Tumoral CD10 expression correlates with high-grade histology and increases risk of recurrence in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 89 : 329-336, 2015. doi : 10.1016/j.lungcan. 2015 ; 06. 003.
- 21) Poblet E and Jiménez F : CD10 and CD34 in fetal and adult human hair follicles : dynamic changes in their immunohistochemical expression during embryogenesis and hair cycling. *Br J Dermatol* 159 : 646-652, 2008.
- 22) Nickoloff BJ : The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perofollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 127 : 523-529, 1991.
- 23) Krahl D and Sellheyer K : Monoclonal antibody Ber-EP4 reliably discriminates between microcystic adnexal carcinoma and basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 34 : 782-787, 2007.

(Received for publication June 21, 2016)