

昭和大学藤が丘病院における10年間の皮膚腫瘍の疫学的検討

—術前臨床診断と病理組織診断の一致率を含めて—

昭和大学医学部皮膚科学講座

笠ゆりな, 大歳晋平

昭和大学藤が丘病院皮膚科

伊藤雄太, 宇野裕和, 中田土起丈

Running title: 昭和大学藤が丘病院における皮膚腫瘍

連絡先著者名: 中田土起丈

昭和大学藤が丘病院皮膚科

〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘1-30

Mail: tokio@med.showa-u.ac.jp

抄 録

皮膚腫瘍の内訳および臨床・病理診断の整合性を明らかにする目的で10年間の症例について検討を加えた。2008年1月より2017年12月までに昭和大学藤が丘病院皮膚科で摘出術を行い、病理組織学的検討を加えた2449名（男性1171名、女性1278名、年齢11カ月～99歳、平均年齢56.5 S.D. ±20.6歳）から摘除した2504病変を対象とした。2504病変中1837例（73.4%）が良性腫瘍、590例（23.6%）が悪性腫瘍、77例（3.1%）が非腫瘍性変化であった。疾患別では良性腫瘍は表皮嚢腫が455例（24.8%）、母斑細胞母斑379例（20.6%）、脂漏性角化症225例（11.9%）、皮膚線維腫90例（4.9%）の順に、悪性腫瘍は基底細胞癌163例（27.6%）、光線角化症132例（22.4%）、Bowen病91例（15.4%）、有棘細胞癌45例（7.6%）、悪性黒色腫27例（4.6%）の順に多かった。年齢別の検討では、悪性腫瘍は50代までは50例未満であったが、加齢に伴って上昇し80歳以上では201例で摘除した検体の66.1%を占めた。臨床診断群／病理組織学的診断群の検討では、臨床的に良性腫瘍と診断した1889例における診断一致率は93.3%（1762/1889）で、不一致だった127例のうち62例（3.3%）は悪性腫瘍、65例（3.4%）は非腫瘍性変化であった。臨床的に悪性腫瘍と診断した605例の診断一致率は87.1%（527/605）で、不一致だった72例のうち66例（10.9%）は良性腫瘍、12例（2.0%）は非腫瘍性変化であった。臨床的に良性腫瘍と誤診断した悪性腫瘍62例は、有棘細胞癌10例、悪性黒色腫10例、基底細胞癌9例の順に多かった。有棘細胞癌では10例中4例が脂漏性角化症と診断されていたが、そのうち3例は耳前部に生じた発症初期と考えられる病変であった。悪性黒色腫では10例中8例は母斑細胞母斑と診断されていた

が、典型的な dermoscopy 所見を呈さない手掌，指趾などの被刺激部位の色素斑には特に注意が必要と考えられた，基底細胞癌は，顔面に生じた 4 例中 3 例が母斑細胞母斑と診断されていたが，特徴的な臨床像や dermoscopy 所見に乏しい初期病変であった．また良性と誤診された基底細胞癌の 9 例中 5 例は顔面以外の非好発部位に生じていた．悪性腫瘍を臨床的に良性腫瘍と誤診断するリスクを減らすためには，未完成な初期病変や出血による修飾，非好発部位発症の可能性などを念頭に置き，部位に応じた慎重な対応を行うことが必要と考えられる．

キーワード：皮膚腫瘍，病理診断，良性・悪性，正診率

緒言

皮膚は角化細胞から成る表皮，汗腺，筋組織，神経，脈管が存在する真皮，脂肪組織が主体の皮下組織から構成されている¹⁾。したがって皮膚には様々な成分に由来する多様な腫瘍が生じることになる。加えて，造血系組織や骨組織など皮膚以外を発生母地とする腫瘍も皮膚に病変を形成する¹⁾。われわれはこうした様々な腫瘍の発症頻度を明らかにする目的で10年間の症例について検討した。加えて，今までほとんど報告されていない術前臨床診断と病理診断の一致率についても検討を加えた。

研究方法

1. 対象

2008年1月より2017年12月までの10年間に昭和大学藤が丘病院皮膚科で皮膚生検ないしは腫瘍摘出術を行い病理組織学的検討が加えられた2449名（男性1171名，女性1278名，年齢11カ月～99歳，平均年齢56.5 S.D. ±20.6歳）を対象とした。なお，複数の病変を摘除した例も含まれているため，検討を加えたのは2504病変となった。

2. 方法

摘除した病変から作成された病理組織標本（Hematoxylin-Eosin染色，必要に応じてPeriodic Acid Schiff染色やAlcian Blue染色，免疫組織化学的検索を追加）を検討して病理組織学的診断を下した。診断結果を良性腫瘍，悪性腫瘍，非腫瘍性病変の3群に分類し，各診断群における臨床診断と病理組織診断の一致率について検討を加えた。

なお，本研究は昭和大学藤が丘病院倫理委員会において2020年10月22日付で承認されている(F2020C67)。

結 果

① 組織診断の内訳

病理組織学的診断では2504例中1837例(73.4%)が良性腫瘍、590例(23.6%)が悪性腫瘍、77例(3.1%)が非腫瘍性変化であった。良性腫瘍では、表皮嚢腫が455例(24.8%)で最も多く、以下、母斑細胞母斑379例(20.6%)、脂漏性角化症218例(11.9%)、皮膚線維腫90例(4.9%)の順であった(Fig. 1)。悪性腫瘍では、基底細胞癌が163例(27.3%)と最多で、光線角化症132例(22.4%)と合わせてほぼ半数を占めた(Fig. 2)。以下はBowen病91例(15.4%)、有棘細胞癌45例(7.6%)、悪性黒色腫27例(4.6%)の順であった。非腫瘍性病変77例では、異物肉芽腫23例(29.9%)、ウイルス性疣贅17例(22.1%)、皮膚石灰沈着症5例(6.5%)の順に多く、他には血栓や肉芽組織などが含まれていた。

② 臨床的背景の検討

良性腫瘍(Table 1)では、表皮嚢腫は9歳から96歳までにみられ、54.5%が躯幹に生じていた。母斑細胞母斑は6歳から86歳までにみられ、48.0%は下肢および足から摘除していた。脂漏性角化症は27歳から95歳までにみられ、平均年齢が67.0歳と高く、発症部位は露光部の頭部、顔面、頸部で54.7%を占めた、皮膚線維腫は18歳から79歳までにみられ、平均年齢が46.3歳で70.0%が四肢に発症していた。悪性腫瘍(Table 2)では、基底細胞癌は男性92例、女性71例で有意差はないが、若干男性例が多く、発症部位は露光部(頭部、顔面、頸部)が66.3%であった。光線角化症は露光部発症例が91.7%であったが、Bowen病では14.3%で83.5%は躯幹、四肢に生じていた。有棘細胞癌は平均年齢が81.9歳と最も高く、53.3%が露光部に生じていた。

③ 年齢別検討 (Fig. 3)

良性腫瘍は全年代を通じて100例以上と比較的によく発生し、60代の372例、40代の303例の順に多かった。悪性腫瘍の占める割合は40代までは10%未満であったが、50代13.9%、60代22.5%、70代43.0%、80歳以上では66.1%と加齢に伴う増加を認めた。

④ 術前臨床診断と病理組織診断の一致率

臨床的に良性腫瘍と診断した1889例における臨床/病理組織診断群の一致率は93.3% (1762/1889)であった。一致しなかった167例中62例(3.3%)は病理組織学的に悪性腫瘍と診断されており、その内訳は有棘細胞癌(10例)、悪性黒色腫(10例)、基底細胞癌(9例)、光線角化症(8例)の順に多かった(Table 3)。各悪性腫瘍が臨床的に何と診断されていたかについては、有棘細胞癌は脂漏性角化症と診断された例が最も多く(4例)、悪性黒色腫の8例、基底細胞癌の3例は母斑細胞母斑と診断されていた(Table 3)臨床的に悪性腫瘍と診断した605例における臨床/病理組織診断群の一致率は87.1% (527/605)であった。一致しなかった78例のうち病理組織学的に良性腫瘍と診断されたのは66例(10.9%)で、最も多かった脂漏性角化症(30例)では13例が光線角化症、10例が基底細胞癌と臨床的に診断されていた(Table 4)。他に毛包上皮腫などの毛包系腫瘍、エクリン汗孔腫、老人性色素斑および扁平苔癬型角化症などが臨床的に悪性腫瘍と診断されており、それらの臨床診断名としては光線角化症、基底細胞癌、Bowen病が多かった(Table 4)。

考 察

皮膚腫瘍の疫学的調査は主として悪性腫瘍を対象として行われてきた。同一施設における集積では、鶴ヶ谷らは基底細胞癌、有棘細胞癌、Bowen病の順に²⁾、松岡ら³⁾は基底細胞

癌, Bowen 病, 有棘細胞癌, 光線角化症の順に多かったとしている. われわれの検討を含め, 全ての施設で基底細胞癌が最も多く, 次いで Bowen 病, 有棘細胞癌, 光線角化症が本邦皮膚科における代表的な悪性腫瘍とすることができる. 悪性腫瘍の発症頻度には人種や環境による差が認められており, ナイジェリアにおける同様の検討では有棘細胞癌, 悪性黒色腫, Kaposi 肉腫, 隆起性皮膚線維肉腫の順に多いという全く異なる結果が報告されている⁴⁾. 年代別の検討では皮膚悪性腫瘍の症例数は従来の報告^{5,6)}と同様に, 加齢に伴って増加していた. また皮膚悪性腫瘍は露光部に好発することが知られているが, 今回の検討でも光線角化症の 85.6%, 基底細胞癌の 59.5%. 有棘細胞癌の 48.9%が顔面発症例であった (Table 2).

他方, 皮膚良性腫瘍に関する疫学的検討はほとんど行われていない. このため, 本研究結果を 2007 年から 2008 年にかけて行われた日本皮膚科学会による多施設の横断調査⁷⁾と対比した. この調査における良性腫瘍は受診患者全体の 7.68%で疾患別では表皮嚢腫 1.77%, 脂漏性角化症 1.62%, 母斑細胞母斑 1.05%の順に多く, 他の腫瘍は 1%未満であった. このうち母斑細胞母斑は, マスメディアで悪性黒色腫の注意が喚起される足蹠, 整容面で問題となる顔面などの部位の病変のみが摘除されていると考えられるので, 皮膚科において摘除術を施行されている代表的な良性腫瘍は, われわれの検討と同様, 表皮嚢腫と脂漏性角化症とすることができる.

臨床診断と病理組織診断の一致率や解離についての今回の検討では, 2504 例中 62 例 (2.5%)が臨床的に良性腫瘍と診断したにも関わらず, 病理組織学的には悪性腫瘍であっ

た。このうち症例数の多かった3つの悪性腫瘍について、こうした解離が生じた原因を考察した。まず第一に有棘細胞癌では10例中4例が脂漏性角化症と診断されていたが、特筆すべきはこのうち3例が耳前部の病変であった点である(Table 3)。この理由として、耳前部は患者が気づきやすい部位であり発症後早期に受診するため、有棘細胞癌に特徴的な臨床像(結節中央部の潰瘍など)が認められなかったことが考えられる。また、有棘細胞癌をエクリン汗孔腫および毛細血管拡張性肉芽腫と診断した4例は、いずれも臨床的に暗紅色結節を呈していた(Table 3)。病理組織学的にこの色調は腫瘍病変からの出血性変化によることが確認されており、臨床診断は腫瘍自体の色調という誤認識に基づいたと考えられる。次に悪性黒色腫であった10例中8例は母斑細胞母斑と臨床診断されていた。両者の鑑別にはダーモスコピーが有用で、8例中5例は導入前の症例であったが、3例は同検査を施行したにも関わらず母斑細胞母斑と診断されていた。発症部位は手掌と左第3趾腹で(Table 3)、いずれも不規則な細線維パターン、掌蹠での皮丘パターンといった悪性黒色腫に特徴的なダーモスコピー所見は認められなかった。しかし、こうした被刺激部位では非定型的なダーモスコピー所見を呈する例が少なくない¹⁰⁾ことを踏まえ、より慎重な判断が必要であったと考えられる。悪性黒色腫には他に痂皮の付着を角化性変化と捉えたために脂漏性角化症と診断された例、無色素性であったためにエクリン汗孔腫と診断された例が含まれていた。3つ目として基底細胞癌では、顔面に生じた4例中3例が母斑細胞母斑と診断されていた。いずれも初期病変と考えられる小色素斑で、本症に特徴的な臨床像やダーモスコピー所見(辺縁部の蠟様小結節や中央部の潰瘍, arborizing vessels など)が認められなかったために診断できなかったと考えられる。加えて、基底細胞癌では9例中5

例は顔面以外の病変であった点を省みる必要がある (Table 3). 本症は顔面に好発することが知られており¹⁰⁾, 黒川らによる 10 年間の統計学的検討でも 74.8%が顔面に生じている¹¹⁾, このため, 他部位の腫瘍を診断する際に, 本症が鑑別に加えられなかった可能性が高い. 総じて, 未完成な初期病変や非好発部位発症の可能性を念頭に置くこと, 出血などの副次的変化の慎重な評価, 発症部位に応じた臨床像やダーモスコピー所見の評価が重要と考えられた. 本研究により明らかになった悪性腫瘍を見逃さないためのポイントを Table 5 に示す. 実際には amelanotic melanoma など臨床所見のみから適切な診断をつけることが難しい病変も存在するが, こうした点に注意を払うことで臨床/病理組織診断の解離を減らすことができると考える.

近年, 皮膚腫瘍の診断においても人工知能 (Artificial Intelligence, AI) の導入が試みられている. Fujisawa¹²⁾らは deep convolutional neural network を用いた検討で正診率は良性腫瘍群で 89.5%, 悪性腫瘍群で 96.3%であったとしている. 他方, 疾患別正診率は光線角化症で 80%未満など, 課題が多いのが実状である. 本研究では 1 基幹病院において長期間の観察を施行し, 十分なサンプルサイズが得られたことで, 臨床診断の実態を明らかにするとともに, 正診率を向上させるためのヒントを示せたと考える.

利益相反 (Conflict of Interest)

開示すべき利益相反 (COI) 関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はない.

文 献

1. 清水 宏：あたらしい皮膚科学. 第3版. 東京：中山書店；2018 . pp2, 406.
2. 鶴ヶ谷祐太, 石井暢明, 岩永洋平, ほか. 当院皮膚悪性腫瘍外来における7年9ヵ月の統計的検討. *日医大医会誌*. 2019;15:256.
3. 松岡摩耶, 門野岳史, 松浦佳奈, ほか. 聖マリアンナ医科大学皮膚科における過去11年間の皮膚悪性腫瘍の統計的検討. *聖マリアンナ医大誌*. 2017;44:213-220.
4. Ayanlowo O, Daramola AO, Akinkugbe A, et al. Skin tumors at the Lagos University Teaching Hospital, Nigeria. *West Afr J Med*. 2013;32:286-90.
5. 石原和之. 皮膚悪性腫瘍の統計 過去. *Skin Cancer*. 2008;22:209-216.
6. 国立がん研究センター. がん情報サービス・最新がん統計. 2020年5月27日
(2020年6月30日アクセス)
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html.
7. 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, ほか. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. *日皮会誌*. 2009;119:1795-1809.
8. 伊東慶悟. 総論 ダーモスコピー所見の考え方. *Derma*. 2014;223:7-18.
9. 外川八英. 総論 色素性病変のダーモスコピー診断法(第1段階) 系統別病変の鑑別. *Derma*. 2014;223:19-24.
10. 皆川 茜: 掌蹠のパターンレスな色素斑. *Derma*. 2019; 281:39-45.

11. 石井良征, 境野昌行, 藤澤康弘, ほか. 基底細胞癌の全国調査. *Skin Cancer*. 2013;28:205-211.
12. 黒川景子, 金子高英, 中野創, ほか. 当科における10年間の基底細胞癌の統計学的検討. *日皮会誌*. 2016;126:1327.
13. Fujisawa Y, Otomo Y, Ogata Y, et al. Deep-learning-based, computer-aided classifier developed with a small dataset of clinical images surpasses board-certified dermatologists in skin tumour diagnosis. *Br J Dermatol*. 2019;180:373-81

Table 1 Clinical Characteristics and Affected Sites of Benign Lesions.

Number, Age (Average and range), Gender, and Affected Sites.

Tumor	No.	Age		Gender		Site						
		Average	Range	M	F	Head	Face	Neck	Trunk	Inguinal	Upper ext.	Lower ext.
Epidermal cyst	455	53.1	9-96	260	195	12	67	56	248	24	13	35
Nevus cell nevus	379	41.5	6-86	110	269	15	54	15	83	7	23	182
Seborrheic keratosis	225	67.0	27-95	124	101	15	85	23	54	5	7	36
Dermatofibroma	90	46.3	18-79	35	55	0	1	2	24	0	23	40
Neurofibroma	52	60.0	4-87	20	32	3	3	5	27	1	11	2
Lipoma	52	55.4	23-79	29	23	0	5	5	25	2	10	5
<u>Pilomatricoma</u>	48	37.9	4-87	21	27	3	4	5	7	1	25	3
Ecrrine poroma	45	64.1	37-88	27	18	5	1	1	7	1	6	24
Pyogenic granuloma	37	54.0	20-93	22	15	5	4	0	5	1	12	10
Soft fibroma	31	54.0	21-77	20	11	0	4	2	16	0	1	8

ext. : extremity

Table 2 Clinical Characteristics and Affected Sites of Malignant Tumors.

Number, Age (Average and range), Gender, and Affected Sites.

Tumor	No.	Age		Gender		Site						
		Average	Range	M	F	Head	Face	Neck	Trunk	Inguinal	Upper ext.	Lower ext.
Basal cell carcinoma	163	71.0	35-94	92	71	8	97	3	33	8	4	10
Actinic keratosis	132	76.6	41-99	57	75	4	113	4	1	0	10	0
Bowen disease	91	74.6	35-98	45	46	0	12	1	29	2	19	28
Squamous cell carcinoma	45	81.9	54-99	27	18	2	22	0	1	0	9	11
Malignant melanoma	27	56.6	20-91	12	15	1	3	0	4	0	7	12
Extramammary Paget's disease	22	76.3	63-97	15	7	0	0	0	0	22	0	0
Malignant lymphoma	21	62.9	9-91	6	15	1	2	2	7	0	1	8
Keratoacanthoma	19	72.9	49-97	12	7	1	10	3	0	0	3	2
Metastatic carcinoma of the skin	18	71.7	57-83	7	11	1	1	0	13	0	3	0
Bowen carcinoma	7	77.0	71-86	5	2	0	1	0	0	0	4	2
Mycosis fungoides	7	73.9	57-88	4	3	0	0	0	3	0	1	3
Malignant trichilemmoma	5	84.2	70-93	1	4	1	3	0	1	0	0	0

ext. : extremity

Table 3 Cases of Malignant Tumor Diagnosed as Benign Tumor Clinically (n=62)

Histopathological Diagnosis		Clinical Diagnosis and Notes		
Squamous cell carcinoma	10	Seborrheic keratosis	4	Preauricular Region 3
		Eccrine poroma	2	Dark reddish nodes
		Pyogenic granuloma	2	
		Follicular tumor	2	
Malignant melanoma	10	Nevus cell nevus	8	Palm 2, Left 3rd toe 1
		Seborrheic keratosis	1	Crusted lesion
		Eccrine poroma	1	Amelanotic melanoma
Basal cell carcinoma	9	Nevus cell nevus	3	Face 3
		Others	6	Chest 1, Back 3, Inguinal region 1
Actinic keratosis	8	Seborrheic keratosis	5	
		Others	3	
Keratoacanthoma	6	Eccrine poroma	2	
		Adnexal tumor	2	
		Hemangioma	1	
		Cutaneous horn	1	
Metastatic carcinoma of the skin	4	Skin tumor	3	
		Angiolipoma	1	
Bowen disease	2	Seborrheic keratosis	2	
Eccrine porocarcinoma	2	Eccrine poroma	1	
		Skin tumor	1	
Myxofibrosarcoma	2	Skin tumor	2	
Malignant Lymphoma	2	Dermatofibroma	1	
		Follicular tumor	1	
Others	7			

Table 4 Cases of Benign Tumor Diagnosed as Malignant Tumor Clinically (n=66)

Histopathological Diagnosis		Clinical Diagnosis	
Seborrheic keratosis	30	Actinic keratosis	13
		Basal cell carcinoma	10
		Bowen disease	4
		Others	3
Follicular tumors	10	Basal cell carcinoma	5
		Actinic keratosis	4
		Keratoacanthoma	1
Eccrine poroma	8	Bowen disease	5
		Basal cell carcinoma	2
		Squamous cell carcinoma	1
Lentigo <u>senilis</u> / Lichen-Planus Like Keratosis	7	Basal cell carcinoma	3
		Actinic keratosis	3
		Bowen disease	1
Nevus cell Nevus	3	Basal cell carcinoma	2
		Actinic keratosis	1
Dermatofibroma	3	Cutaneous lymphoma	2
		Malignant schwannoma	1
Others	6		

Table 5 Points not to Overlook with Malignant Skin Tumors

Lesions to pay attention	Malignant tumors to bear in mind
Keratotic node on preauricular region	Initial stage of squamous cell carcinoma
Dark reddish node	Squamous cell carcinoma with hemorrhage
Pigmented patches on fingers and toes	Malignant melanoma without typical dermoscopic findings
Blackish lesions on other than face	Basal cell carcinoma

Figure Legends

Fig. 1. The Pathological Diagnosis and Its Incidence of Benign Lesions.

Number of each tumor and % in 1837 benign lesions.

Fig. 2. The Pathological Diagnosis and Its Incidence of Malignant Tumors.

Number of each tumor and % in 590 malignant tumors.

Fig.3. The Incidence of Benign Lesions/ Malignant Tumors by Age.

The numbers are expressed as tumor numbers (% in the total tumor numbers in each generation of age)

Fig. 1.

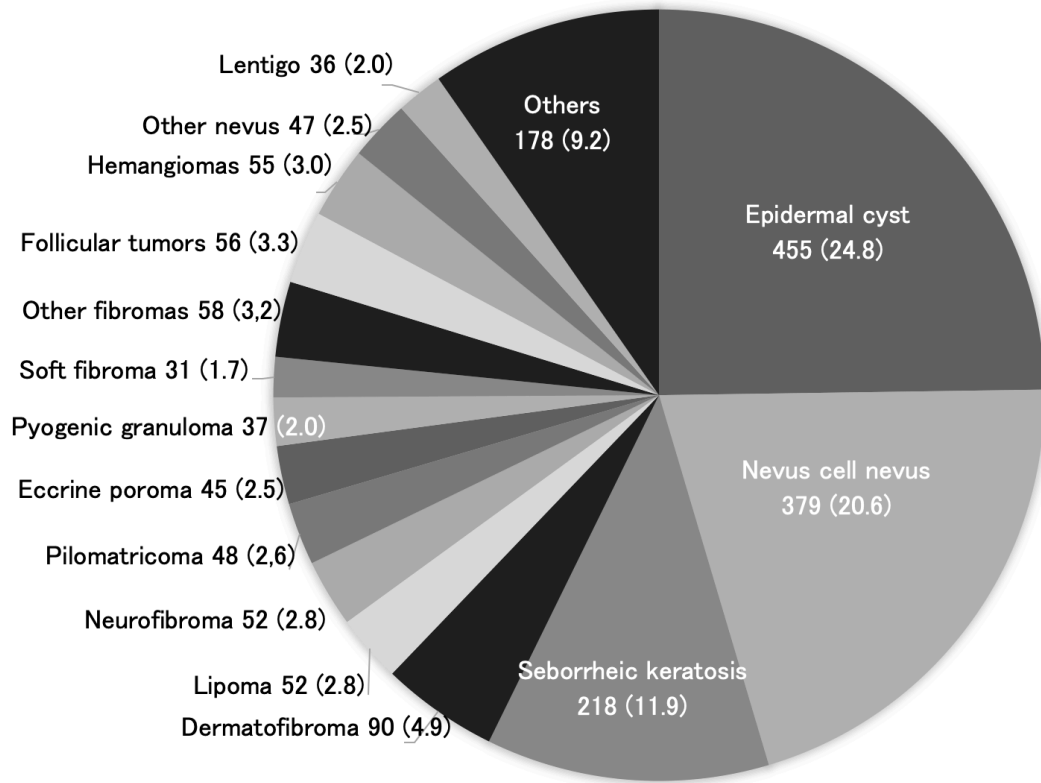


Fig. 2

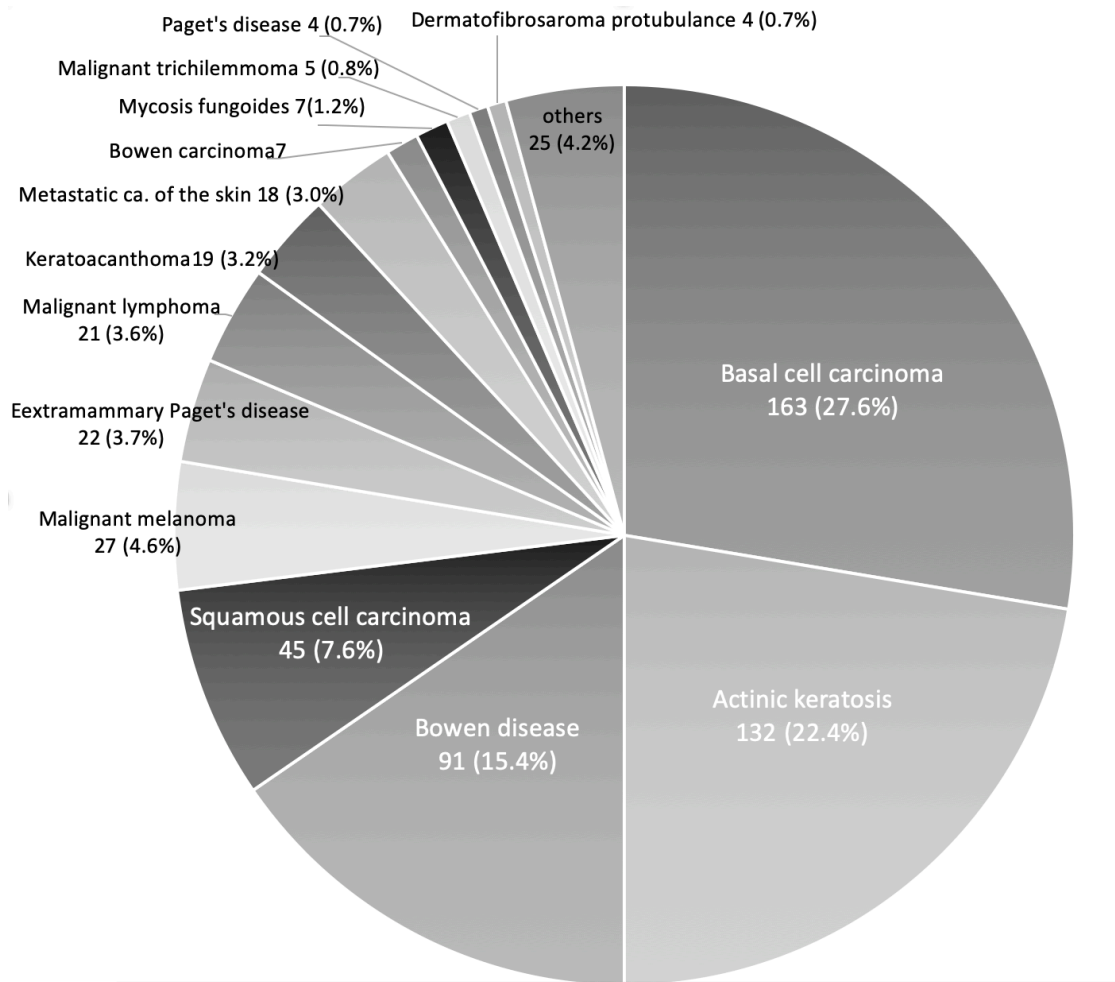
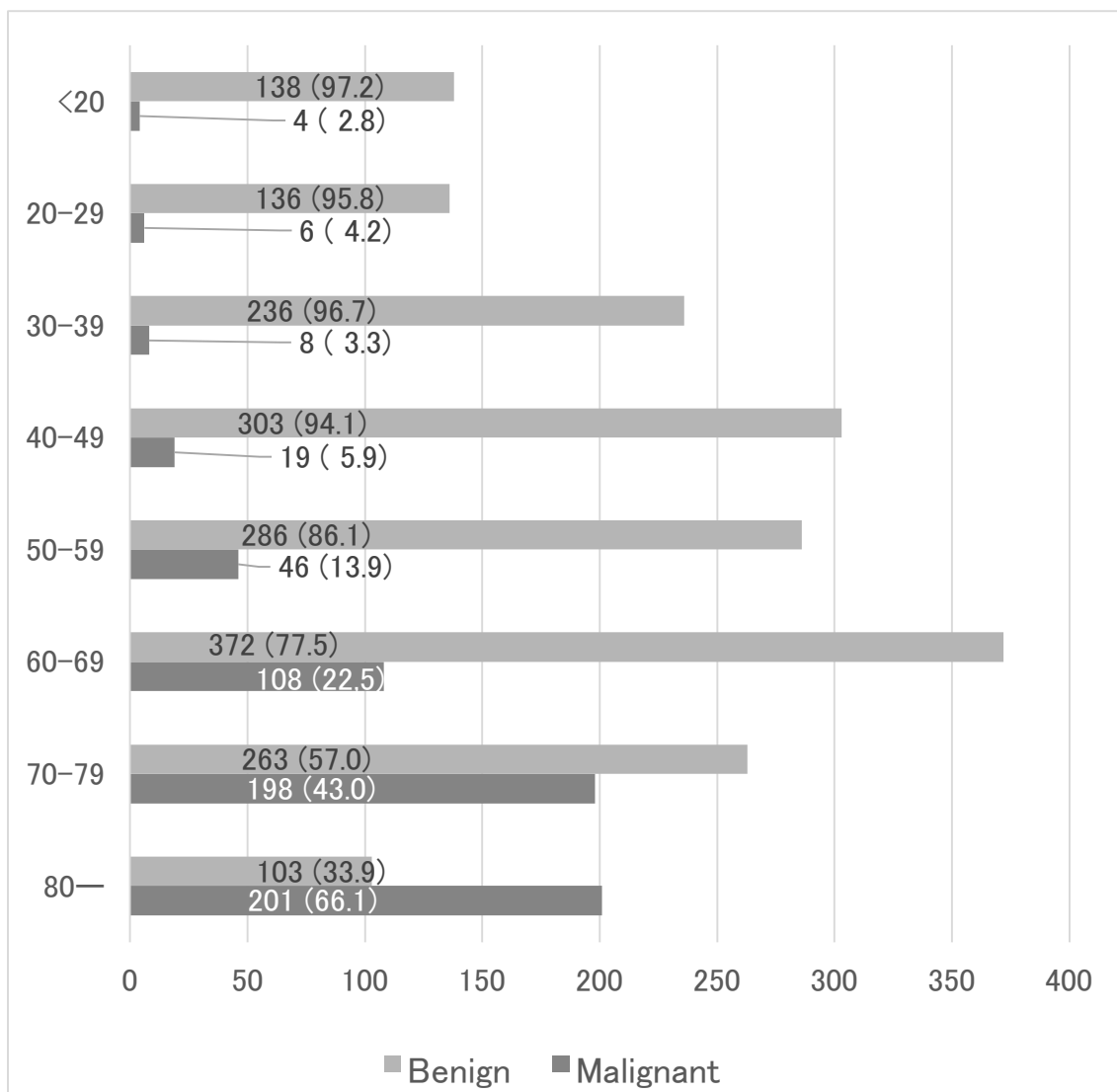


Fig.3



Epidemiologic Research on Skin Tumors over 10 Years at Showa University Fujigaoka Hospital, including concordance rate between preoperative and histopathological diagnoses

Yurina KASA¹⁾, Shinpei OHTOSHI¹⁾, Yuta ITOH²⁾, Hirokazu UNO²⁾,
Tokio NAKADA²⁾

- 1) Department of Dermatology, Showa University School of Medicine
- 2) Department of Dermatology, Showa University Fujigaoka Hospital

To clarify skin tumors incidence and to estimate proper diagnosis rate, we analyzed results of skin lesions excised at Showa University Fujigaoka Hospital. 2504 lesions were taken from 2449 patients (1171 men and 1278 women; age ranging from 11 months to 99 years; mean 56.5 years old) from January 2008 to December 2017. Of the 2504, 1837 (73.4%) were benign tumors, 590 (23.6%) malignant tumors and 77 (3.1%) non-neoplastic lesions, respectively. Among 1837 benign lesions, epidermal cysts (455, 24.8%) were the most common lesions, followed by nevus cell nevi (379, 20.6%),

and seborrheic keratoses (225, 11.9%). Among 590 malignant tumors, basal cell carcinoma (163, 27.6%) was the most frequent, followed by actinic keratosis (132, 22.4%), and Bowen disease (91, 15.4%), respectively. In the incidence of malignant tumors by age group, the incidence rate was below 10% in those less than 50 years old, compared to 13.9% in the 50s, 22.5% in the 60s, 43.0% in the 70s and 66.1% in those over 80 years old. The concordance rate between clinical and histopathological diagnosis was 93.3% (1762/1889) for benign tumors, and 87.1% (527/605) for malignant tumors. Of those clinically diagnosed as benign tumors or non-neoplastic lesions, 62 were diagnosed as malignant tumors histopathologically. These included 10 cases of squamous cell carcinoma, 10 malignant melanomas, and 9 basal cell carcinomas. Our data suggest that such discrepancies tend to occur by the following lesions: early stage tumors, nodes with hemorrhage, pigmented patches on fingers and toes, and tumors arising from uncommon sites, in which clinical diagnosis requires particularly close attention to improve the diagnostic accuracy.

Key words: skin tumor, clinical and histopathologic
diagnosis, benign and malignant, proper diagnosis rate