

## 第105回神奈川県皮膚科医会

日時：平成13年3月4日（日） 13:30～

会場：本厚木 小田急厚木ホテル 4階

テーマ：肉芽腫

1. 会長挨拶 原 紀道（鎌倉市）
2. イントロダクション「今なぜ肉芽腫か」 林 正幸（厚木市）
3. 肉芽腫総論・非特異的肉芽腫 毛利 忍（横浜市民）  
座長：林 正幸（厚木市）
4. 感染性肉芽腫とその検査 杉田泰之（横浜市大）  
座長：石井則久（国立感染症研究所）
5. メラノーマを疑わせたサルコイドーシスの1例 一山伸一（横須賀共済）
6. Necrobiosis Lipoidica 秋山朋子（横浜市大）
7. 頸部リンパ節結核の1例 掛水夏恵、岡野絵里子、毛利忍（横浜市民）、  
相楽裕子（同感染症科）
8. 弾力線維性仮性黄色腫の初期像 増田智栄子（横浜市）
9. 製品説明 藤沢薬品
10. 議事
11. 抗酸菌性・真菌性肉芽腫 中嶋 弘、山田利恵（横浜市アレルギーセンター）  
座長：長谷哲男（横浜市大市民総合センター）
12. 健保問題Q&A
13. 懇親会

## 肉芽腫総論・非特異的肉芽腫

毛利 忍

横浜市立市民病院

肉芽腫とは1865年Virchowが唱えた概念である。結核や梅毒の時に見られる紅褐色のしこりを指し、現在では、様々な病態で現れる組織球—貪食細胞系の集合よりなる病変を肉芽腫と呼んでいる。その分類には種々のものがあり、その原因や主となる細胞などで分類がされている。

ヒトが異物と接触すると、非特異的な防御機構（物理的・化学的）が働いて撃退する。異物が侵入したときは、好中球・組織球に貪食されたり、好酸球やNK細胞の顆粒で殺菌される。より特異的な防御機構がその後誘導される（液性免疫・細胞性免疫）。

肉芽腫とは上記の反応では一次的に排除できない物質を、組織球で取り囲み、押さえ込んでしまう反応である。通性細胞内寄生菌の場合、肉芽腫中で殺菌が行われるが不十分で、しばしば再燃が見られる。

非感染性・非特異的肉芽腫の数は多く、殆どが原因不明である。非感染性で原因がはっきりしている肉芽腫の例として、異物肉芽腫がある。異物の種類により反応性が違う。反

応性が強いものではケラチンが、弱いものでは縫合糸が、代表的なものである。ベリリウム、シリコンなどはアレルギー反応を起こす。反応が強いときには、組織球・食細胞・好中球・リンパ球・形質細胞などが多数浸潤してくる。弱いときは、異物が食細胞に取り込まれるだけである。

原因不明の非特異的な肉芽腫として、*lupus miliaris disseminatus faciei*、*xanthogranuloma*、環状肉芽腫などがある。環状肉芽腫は変性した膠原線維の周囲の *palisading granuloma* が特徴である。

肉芽腫症の代表的なものとしてサルコイドーシスは特徴的である。病変は全身性である。侵された全ての又はいくつかの器官又は組織に、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫をつくる。臨床症状は変化に富み、進行はおおむねゆっくりであるが時に重症化する。組織像はどの臓器でも全て一緒である。ツ反は減弱することが多いが、血清 $\gamma$ グロブリンとカルシウム値は上昇。Kveim反応陽性が特徴とされる。

サルコイドーシスでは細胞性免疫が抑制されているのが特徴なのになぜ肉芽腫が起きるか？ これは未だによく判っていない。

この様に非特異的な肉芽腫は臨床的・病理学的に様々な疾患を含み、且つ未解決の問題が多い。これからの発展が期待される。

## 感染性肉芽腫とその検査

杉田泰之

横浜市立大学医学部皮膚科学教室

皮膚腺病などの真性皮膚結核では、病変部の膿汁の塗抹標本の抗酸菌染色が簡便かつ迅速で、診断的価値が高い。PCRも外注検査として実用化されており、特に抗酸菌染色で菌の検出が困難な症例でPCRは有用である。一方、結核疹のバザン硬結性紅斑では、当科ではPCRで結核菌が検出された例はなく、臨床症状と組織学所見およびツベルクリン反応などを参考に診断する。

非結核性抗酸菌症は、24時間風呂との関連が疑われる *Mycobacterium avium* 感染症が近年増加している。当科の症例では、組織のスタンプ標本の染色で抗酸菌が検出され、培養で検出された菌は、DNA-DNAハイブリダイゼーションによって *M. avium* と同定された。魚を扱う人に生じる *M. marinum* 感染症も皮疹部の膿汁の抗酸菌染色で菌を検出できることがあり、確定診断のための培養は低温で行う必要がある。*M. marinum* を検出するPCRは実用化されておらず、他の非結核性抗酸菌感染症と同様に菌種の同定にはDNA-DNAハイブリダイゼーションが有用である。

ハンセン病は、原因菌である *M. leprae* に対する免疫能に応じて多彩な臨床症状を呈する。明らかな皮膚症状を示す多菌型では大量の菌が検出されるために診断は容易だが、皮疹があいまいな少菌型では特にPCRによる検出が有効である。当科では過去7年間に20都府県37施設の59症例のハンセン病疑い症例のDNA検査を行ったが、そのうちPCRが診断の大きな助けとなったのは19症例であった。

深在性皮膚真菌症のスポロトリコーシスでは、病変部の膿汁や痂皮のPAS染色で菌が検

出されることが少なくない。病理組織ではasteroid bodyが特徴的で、組織のPASやGrocott染色と培養で菌の検出を試み、スポロトリキン反応も参考にする。PCRやin situPCRなども試みているが、まだ実用的ではない。クロモミコーシスも、直接検鏡での菌の検出が極めて重要である。

以上のように、皮膚科領域の肉芽腫を呈する疾患では、膿汁や組織液などの抗酸菌染色やPAS染色による直接検出が培養と同様に重要で、さらに病理組織所見や皮膚反応を考慮して診断する。DNA診断は、結核、ハンセン病、M. avium感染症ではPCRが極めて有効で、M. marinumやその他の多くの非結核性抗酸菌感染症では、培養された菌を用いたDNA-DNAハイブリダイゼーションによる菌種の同定が有用である。

## メラノーマを疑わせたサルコイドーシスの1例

一山伸一

横須賀共済皮膚科

症例は52歳の女性。サルコイドーシスにて内科通院中であった。ステロイド内服中止後より、肺門陰影の増強とともに右頬部に腫瘤が出現。切除したところ真っ黒な腫瘤を認め、骨膜まで達していた。病理では、真皮から皮下にかけて大小不同の黑色顆粒を多数混じた肉芽腫を認めた。一部にはasteroid bodyもみられた。また、黑色顆粒をX線分析したところ、珪素が強く検出された。幼児期、同部位に鉛筆の芯を刺したことがあり、本症例を癩痕浸潤型皮膚サルコイドと診断した。

## Necrobiosis lipoidica

秋山朋子

横浜市大

56歳。男性。既往歴に2000年6月被殻出血。初診1年前より両下腿に黄色調で萎縮性、辺縁が堤防状に隆起した局面が多発してきた。10月18日、横浜市立脳血管医療センター皮膚科を受診した。血液検査：抗核抗体40倍、耐糖能異常なし。組織学的所見：真皮浅層から脂肪織にかけ、形質細胞、組織球、リンパ球浸潤あり。真皮深層には膠原線維変性あり。臨床像と組織像よりNecrobiosis lipoidicaと診断した。吉草酸ジフルコルトロン外用で経過観察中であり、皮疹の拡大は見られていない。

## 頸部リンパ節結核の1例

掛水夏恵、岡野絵里子、毛利 忍 横浜市市民皮膚科  
相楽裕子 同感染症科

31歳。女性。フィリピン人。家族歴・既往歴に結核歴なし。9年前に来日し、1年前より頸部右側にしこりを自覚。徐々に増加、増大したため、1998年7月13日、当科受診。初診時、頸部右側、鎖骨上に数珠状に小豆～蚕頭大の弾性硬の皮下腫瘍を認め一部癒合していた。ツベルクリン反応は強陽性。胸部X線写真で右肺尖部に胸膜肥厚を認めた。病理は典型的乾酪壊死と類上皮細胞・ラングハンス巨細胞、リンパ球による三層構造を呈した。巨細胞内にZiehl-Neelsen染色陽性の桿菌を少数認めた。

頸部リンパ節結核と診断、INH/RFP/EB三者併用療法にて加療し、9ヶ月間の投与にて略治となった。

## 弾力線維性仮性黄色腫の初期像

増田智栄子  
横浜市

弾力線維性仮性黄色腫pseudoxanthoma elasticum (PXE) の若年兄弟例を報告した。自験例は7歳と3歳の男児で、共に数ヶ月前から発症した新鮮例である。当初、臍囲に自覚症状のない米粒大赤色調丘疹が出現し、次第に黄褐色調に変化し扁平化してきた。病理組織学的、免疫組織学的、電顕的に、本症に特徴的な弾力線維の変性、石灰沈着像を認めた。また、病巣部には組織球を主体とする肉芽腫様細胞浸潤も認めた。この肉芽腫様細胞浸潤はこれまでの報告にほとんどみられないが、初期像に特徴的なものではないかと推察した。(臨皮、43:1093, 1989)

## 抗酸菌性・真菌性肉芽腫

中嶋 弘、山田利恵  
横浜市アレルギーセンター

肉芽腫は、マクロファージを主体とした細胞の局所的集積を特徴とする病理組織学的病態と理解されている。肉芽腫は原因不明のものもあるが、多くは異物や病原体などに対する生体の防御反応の一型で、治癒に向かう一過程と言うことも出来る。

今回は、抗酸菌症(結核、非結核性抗酸菌症、ハンセン病)および深在性真菌症(スポロトリコーシス、クロモミコーシス、フェオヒフォミコーシス)を取り上げ、それぞれの形態学的、病理組織学的並びに免疫学的特徴を述べ、その意味するところを解説した。

非結核性抗酸菌(NTM)症は、生体内ではまず好中球が菌を貪食・殺菌し(膿瘍)、こ

---

れで殺菌出来ないときにはマクロファージが貪食・殺菌し（マクロファージ性肉芽腫）、それでも殺菌出来ないときにはT細胞の働きをかりてその周辺に類上皮細胞性肉芽腫を形成して（類結核性肉芽腫）、周辺への拡大を阻止している（細胞混合性肉芽腫）。スポロトリコーシス、クロモミコーシス、フェオヒフォミコーシスも、原則として細胞混合性肉芽腫で防御している。

これに対して結核は、初期から菌はマクロファージに貪食・殺菌され、殺菌できないとT細胞の働きをかりて類上皮細胞性肉芽腫を形成し周辺への拡大を阻止している。一方、中央部は乾酪壊死をきたし低酸素状態とし、菌の活性化を喪失させる。なお、潰瘍化などで酸素が供給されると、菌は再活性化され増菌する。ハンセン病は、LLが例外的で、菌特異的T細胞性免疫不全のために類上皮細胞性肉芽腫を形成することができず、菌が無数のマクロファージ性肉芽腫が形成される。同様の反応は、ステロイドなどによる免疫抑制でも見られることがあり、クリプトコックス症や日和見真菌感染症などでも見られることがある。

なお、ステロイド外用でも局所的免疫不全により局所性に菌が無数のマクロファージ性肉芽腫が形成されることになる。これらは臨床的には炎症反応が弱い菌は多いという共通の特徴を有する。ステロイドは肉芽腫反応にきわめてよく反応するが、これは肉芽腫反応を容易に破壊することを意味しており、したがって、その使用にあたっては注意を要する。また、皮膚病変は経表皮排除機構によっても防御されており、ステロイドはこの機構をも阻止する。なお、表在性真菌症は、菌に対して接触アレルギーという排除機構を介して防御しており、ステロイドはこの機構をも阻止し、ここでも炎症反応は弱い菌は無数という病態を形成することになる。

肉芽腫における生検は、臨床的には診断のみならず、生体における防御状態を知る上でも、免疫不全などの検査や治療方針を決定する上でも、きわめて有用であるので是非行って欲しい検査である。

# 第105回例会を担当して

林 正幸

神奈川県皮膚科医会と厚木市皮膚科医会の合同で2001年3月4日に厚木で開催された。かつて、丹沢皮膚の会（伊勢原、秦野）が厚木のロイヤルパークホテルで共催したことはあるが、厚皮会が厚木で共催するのは初めてである。厚皮会の歴史はそれほど古いわけではなく、第10回目でやっと開催にこぎつけたことになる。担当幹事は私であったが、厚皮会の池田栄祐会長、小幡秀一幹事、太田真由美幹事全員でなんとか運営した。

テーマについては企画委員会に私がよばれ、なぜそのテーマでやりたいのかとか、演者や座長のことなどいろいろと強力な御意見を承り、自分の準備不足を思い知らされた。

私は雨男で、なにかあると必ず雨が降る。案の定、例会当日も雨であった。しかし、開会直前になって雨がやんだのは幸運であった。会場は本厚木駅の上にある小田急厚木ホテルにした。テーマは肉芽腫で、私の恩師のお二人、中嶋弘先生と福代良一先生に講演を依頼した。しかし、福代先生は先約が入っており、中嶋先生を中心に演題を組むことになった。

横浜市民病院の毛利忍先生が「肉芽腫総論・非特異的肉芽腫」を講演され、私などわかっているつもりでもわかっていない肉芽腫の概念の整理と非特異的肉芽腫の詳細を述べられた。

横浜市大の杉田泰之先生は「感染性肉芽腫とそ

の検査」をテーマに講演され、我々の世代にはなじみのないPCRやDNA-DNAハイブリダイゼーションをはじめ、最新の検査法を中心に詳述された。

そして、横浜市アレルギーセンターの中嶋弘先生が「抗酸菌性・真菌性肉芽腫」について講演された。先生の長年にわたるこの疾患に関する研究はつとに有名であるが、まとめてお話をうかがう機会は意外に少なかった。先生のお話を聞くたびにいつも思うことは組織所見を時間的ストーリーにくみかえ、その疾患の理解を深める技法である。そこには一朝一夕の勉強ではふみこめない膨大な知識の集積がある。先生の深い洞察と真摯な研究にあらためて感動した。

他に増田智栄子、一山伸一、掛水夏恵、秋山朋子諸先生による興味深い症例報告がなされた。どれもとても勉強になった。

ボリュームのある例会の後、懇親会が催され、神皮会の原会長、厚皮会の池田会長の御挨拶がおわると私も肩の荷が下りた気がした。当日は97名の出席で厚木での開催のわりには比較的多い例会であった。いろいろ至らない点があった事をこの誌面をお借りしてお詫びしたい。

おわりになりましたが御講演いただいた先生方、座長の先生方、神皮会の事務の方々、共催の藤沢薬品株式会社に深謝します。

# 第106回神奈川県皮膚科医会

日時：平成13年7月1日（日）13:00～

会場：横浜 崎陽軒本店 6階

テーマ：アレルギーの検査とその解釈

1. 会長挨拶 原 紀道（鎌倉市）
2. イントロダクション 増田智栄子（横浜市）
3. 血清によるアレルギー検査の実状 安原明美（株式会社 エスアールエル 免疫化学課 係長）  
座長：毛利 忍
4. RASTの意義と解釈 相原道子（横浜市立大学皮膚科講師）  
座長：増田智栄子
5. ミニレクチャー アトピー性皮膚炎＜患者家族との対話＞ 菅原 信（けいゆう病院皮膚科部長）  
座長：金丸哲山
6. パッチテストの意義と応用＜金属アレルギーとパッチテスト＞ 海老原 全（東京都済生会中央病院皮膚科医長）  
座長：栗原誠一
7. 製品説明 住友製薬株式会社
8. 議事
9. プリックテストの意義とその応用 松永佳世子（藤田保健衛生大学医学部皮膚科教授）  
座長：菅原 信
10. 健保問題Q&A
11. 懇親会

## 血清によるアレルギー検査の実状

**安原明美**

（株）エスアールエル

原因アレルゲンの検索として血清によるアレルギー検査は広く用いられています。RIA法のRAST検査として一般的に行われるようになって、検査用試薬もいろいろ発売され、現在ではEIA法が主流になっています。

代表的なRAST検査が現在ではキャップシステムへ改良され広く用いられていますが、MAST検査やAlaSTAT検査など、その特徴や用途によって選択され実施されています。各測定法の中でもアレルゲンの混合や組み合わせなど多くの種類が用意され、選択の幅が広がっています。現在、実施されている代表的な検査法の測定方法や測定結果の違いなどについてお話させていただきます。

# RASTの意義と解釈

相原道子

横浜市立大学皮膚科

特異的 IgE 抗体の測定法として、日常診療の場では CAP System RIA または CAP System FEIA による CAP-RAST が頻用されている。その測定値は、特異的 IgE 抗体の関与する皮膚科領域のアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、口腔アレルギー症候群（OAS）、食物依存性運動誘発アナフィラキシー（FDEIA）などの疾患において、アレルゲンの特定に有用であるとされる。しかしながら、その値が必ずしも臨床症状の原因アレルゲンを反映しているものでないことはしばしば経験されることである。これは特異的 IgE 抗体が高値の場合、そのアレルゲンに対して感作が成立し IgE 抗体が産生されていることを示すが、必ずしも発症している疾患の原因を示しているわけではないからである。一方、臨床経過から原因アレルゲンであると強く疑われるにもかかわらず特異的 IgE 抗体が低値である場合、測定法の感度の問題の他、測定時に使用するアレルゲンの調整段階での問題が考えられる。

実際にはあるアレルゲンが単独で高値を示すことは少なく、疾患によって高値を示したアレルゲンの対処法が異なる。

即時型アレルギー反応である蕁麻疹、OAS、FDEIA では多数の食物特異的 IgE（食物 RAST）が高値の場合はそれらでプリックテストを行い、そのうち強陽性のものだけが原因である可能性が高い。これらの疾患では、原因食物の RAST が比較的 low 値であるにもかかわらずプリックテストが陽性の例が少なからず存在することから、血中 IgE 値の高低だけで原因を決定しないよう留意する必要がある。

アトピー性皮膚炎では、湿疹の食物誘発試験が陽性の小児例で食物 RAST の特異性が約 30%、感受性が約 70% とする報告があり、食物の RAST 値が高値の場合でも皮疹の原因である可能性は高くはない。すなわち RAST 値は食物除去試験や誘発試験のときの参考値に過ぎないとする。成人アトピー性皮膚炎では顔面の症状の重症度とピチロスポリウム IgE 抗体価との間に相関があり、抗体価の高い例では抗真菌剤が顔面の皮疹に著効する例がある。カンジダ特異的 IgE は重症アトピー性皮膚炎患者で高い傾向にあり、それらのうちカンジダのプリックテスト陽性例では非吸収性の抗真菌剤が有効な例がみられる。また近年、アトピー性皮膚炎の発症増悪への黄色ブドウ球菌の関与が考えられており、患者の約 80% は抗 SE (enterotoxine) A または抗 SEBIgE 抗体のいずれかに陽性で、その値は重症度と相関するとされる。

以上より、アトピー性皮膚炎ではいずれのアレルゲン特異的 IgE 抗体もそれのみでは実際に発症に関与しているかどうかは決定できず、他の検査や治療の結果と合わせて各症例ごとに意義が決められるものと考えられる。

## パッチテストの意義と応用

<金属アレルギーとパッチテスト>

海老原 全

東京都済生会中央病院皮膚科

最近の患者さん達は一通りの疾患の説明をこちらがしてもその後で、「先生、原因は何ですか」「アレルギーですか」といった質問をまた返してくることが多い。検査をしなければいけ



ないような雰囲気になってしまうことも多いと思う。今回、金属アレルギーが関係する疾患について、その唯一ともいえる検査法であるパッチテストの適応、注意点について述べる。

まず金属アレルギーの臨床型としてはアレルギー性接触皮膚炎と全身性接触皮膚炎となる。アレルギー性接触皮膚炎は接触する物質によるものであるから、皮膚の出現部位などによりある程度の原因予測が可能であり、確認の手段としてパッチテストは適応となる。原因物質には明らかに金属製品であるものと金属の外観を呈していないものがあり、後者には注意が必要である。

全身性接触皮膚炎で問題となるのは歯科金属が関係する場合であろう。掌蹠膿疱症、扁平苔癬、汎発性の湿疹など様々な疾患の報告があり、歯科金属疹との名称が用いられることがある。これらの疾患に関しては、他の原因、あるいは不明なことも多いわけで、一部の症例の原因としてとらえた方がいいであろうが、常に念頭においた方がいい。

歯科金属アレルギーが考えられた場合には、パッチテストを行ない、金属分析、さらに金属置換と進めていくわけであるが、その段階段階で十分に説明を行い、慎重に運ぶ必要がある。また金属の置換で軽快する症例もすぐに良くなるわけでないことも説明しておく。歯科金属が原因であるという確定に良い検査法があるわけではない。

金属のパッチテストに関しては、アルミニウムチャンパーを用いてはならず、Pd、Auなどは5～7日目に陽性となることも多く、見逃しのないよう、7日目の判定もしっかり行う。また時に多数の反応が認められる場合があるが、このような場合には後日確認パッチテストを行うべきである。Cu、Sn、Mo、Sbなどは刺激性の反応を起こす場合があり、再現性を見た方がいい。

いずれにしてもパッチテストはアレルゲンは判明するが、疾患と直接結びつくわけではなく、その後は煩雑となるわけで、患者との共同作業的な部分があり、皮膚科医は十分な知識を持ってこの作業が楽しめると思う。

## プリックテストの意義とその応用

松永佳世子

藤田保健衛生大学医学部皮膚科

プリックテストは即時型アレルギーの原因を確定する *in vivo* 検査方法の1つである。本法の利点は、1) 水溶性抗原に高い感度を示し、2) 検査によるショックの危険性が皮内テストに比べて極めて低く、3) prick-prick method で新鮮な果物や魚介類などを簡単に検査できる、などにある。また、本法は抗原の希釈系列を作製し、専用のプリックランセットを使用し、陽性コントロールに塩酸ヒスタミン1%溶液を、生食を陰性コントロールにおき膨疹の直径を比較することによって、個々の抗原に対する即時型アレルギーの重症度を半定量的に測定できる。

本法が有用である疾患として、接触蕁麻疹、蕁麻疹型薬疹、蕁麻疹（これらの重症例はアナフィラキシーショックを起こす）、乳児アトピー性皮膚炎（即時型食物アレルギーの抗原がわかる）、手湿疹（と思っているが実は接触蕁麻疹が原因）、難治な接触皮膚炎（実は接触蕁麻疹を合併）があげられる。

本講演ではプリックテストの意義と応用、手技の実際についてお話する。

# 第106回例会を担当して

増田智栄子

平成13年7月1日午後8時、第106回例会そして懇親会が滞りなく終了しました。共催の住友製薬さんと「なんとか大きなミスもなく無事すみましたね。132名のご参加があり、予想以上に盛会でしたね」と二人三脚で準備してきた労をねぎらいあいました。

当番幹事の話があったのが、1年前の平成12年7月の常任幹事会だったように思います。原新会長は、「ファジーで自由な会ですから、当番幹事がやりたいことをやりなさい」とおっしゃられて、いつも診療の場でひっかかっているアレルギーの検査をとりあげようと即座に思いました。

と申しますのは、基本的に私はRASTの検査をあまりしません。なんだかいつも信憑性に欠けているように思えてならないのです。乳児の顔の湿疹の患者が来ます。お母さんはほとんど決まって「原因を調べてください。生後何ヶ月からアレルギーの血液検査ができますか」と言われます。「まあ、とりあえずは、この子の乾燥肌に、よだれや食べ物のごれや汗やお母さんの着ているお洋服など、外的刺激が加わってできたものと考えられますから、そういう刺激をできるだけ少なくして、軽いステロイドをほんの少し使って保湿保護の軟膏とで治療しましょう。それでもダメだったら検査しましょう」と大体は答えます。それで1週間くらいでほとんどの方は治ります。この次少し間があいて再来されたとき、「先日、風邪で小児科に行きました。『アトピーですね、検査しましょう』とっていただいて調べましたところ、卵白、ミルク陽性でしたのよ。今は卵をあげていません」と確信を得たような顔をされたお母さんにはなにも言えません。「卵をあげてなくても、

湿疹になっているじゃないの」と言えば角が立つし、いつも臍をかむ思いをしていました。

もしかして、私は今の流れに遅れているのではないのか。しっかり患者さんに説明できるよう勉強したいと思いました。それでは具体的に何をするのか。タイトルを「アレルギーの検査とその解釈」と決めました。内容は、やはり特異IgE抗体の量であるRASTの検査をどのようにチョイスしてどのように解釈して応用するのか、また、今雑誌や学会で発表が多いin vivo検査法のひとつのプリックテストをとりあげ臨床の場でどのように応用するのか、そして講師には是非、相原先生と松永先生にお願いしたいという私の考えで10月の常任幹事会にかけてみました。

「これは面白いよ」といってくださり、アレルギーの検査はI型だけじゃないから、IV型アレルギーの検査のパッチテストもいれよう。検査会社で抗原として使っている材料、たとえばダニやカビはどこ産のものでどのようにしてつくるのか検査会社からも聞きたい。などなど次々アイデアが湧いて、12月の企画会議にはやはり検査ばかりではなく臨床と結びつける話もいれようということになり、患者家族との対話形式で菅原先生にアトピ



一性皮膚炎を日常どのようにムンテラされているのかお芝居形式にして、講演していただくということになりました。

常任幹事の先生方、企画委員の先生方の無尽蔵な知識と人脈で、提案のタイトルからどんどん内容は豊かに充実し、希望の講師の先生方のご承諾も得ることができて、私自身大変勉強になりました。

また、共催の住友製薬さんに早めに準備を進めていただいたお蔭で、例会当日抄録をご出席の先生方に配布することが出来ましたことは画期的なことと自負しますと同時に、講師の先生方、住友

製薬さんの労に感謝いたします。ありがとうございました。

最後にRASTの結果は参考になる程度で、必ずしも皮疹の原因と一致しないとお伺いし、胸を撫で下ろしました。

《文献》

- 1) 松永佳世子：プリックテストのすすめ.日臨皮会誌、63：54-58,2000
- 2) 生野麻美子：フィンランドで学んだ皮膚テスト.皮膚病診療、21：255-269,1999



# 第107回神奈川県皮膚科医会

日時：平成13年12月2日（日） 13:30～

会場：横浜東急ホテル

テーマ：光線過敏症をめぐる

1. 会長挨拶 原 紀道（鎌倉市）
2. イントロダクション 宮川俊一（市立川崎）
3. 日光とヒトの皮膚との関係—Mehr Licht? Oder nicht?  
川久保 洋（東海大学）  
座長：宮川俊一
4. 皮膚悪性腫瘍と光線過敏症 長谷哲男（横浜市立大学）  
座長：毛利 忍
5. 膠原病と光線過敏症 衛藤 光（聖路加国際病院）  
座長：金丸哲山
6. 商品説明 日本ベーリンガーインゲルハイム（株）
7. 議事
8. 皮膚科医に必要な光線過敏症の知識 松尾幸朗（帝京大学医学部附属市原病院）  
座長：栗原誠一
9. 健保問題Q&A
10. 懇親会

## 日光とヒトの皮膚との関係 —Mehr Licht? Oder nicht?

川久保 洋

東海大学医学部感覚学系皮膚科学部門

日光とヒトの皮膚との関係—ヒトは光なくして生きられるか？あるいは光を避けるべきか？

ヒトに対する光の生物学的効果としては、まず網膜視床下部路を介した生体内リズムの調節があげられる。松果体もまた光刺激により生体の反応を制御している。すなわち、照射増加→網膜から信号→メラトニン産生低下→生体活動の亢進のごとく考えられており、また逆に、照射が減る→信号減少→メラトニン産生増加→生体活動の低下とされる。一方、光には抗鬱病作用もあるとされ、強力な可視光の照射によりある種の鬱病の治療が行われている。ビタミンD合成に必要なとされている紫外線の照射量を得るには数分で十分とされ、かつてほど重視されなくなってきた。

一方、光が生体に及ぼす害としては、日光皮膚炎・光老化・発癌、光接触皮膚炎、光線誘発性薬剤過敏症、光線過敏症があげられる。さらに、光線によって誘発・悪化する疾患（単純疱疹・SLE、DLE、皮膚筋炎・天疱瘡、類天疱瘡・アトピー性皮膚炎・Sweet病・ダリエ病・扁平苔癬・annular elastolytic giant cell granuloma など）も知られている。

これらのことから、光はヒトの生存にかかわる重要な因子であるとともに、光の強さ・種類・個体側の条件によっては有害に働くことが理解できよう。日光とヒトの皮膚との関係としては、皮膚自体の反応として、角化細胞の反応、色素細胞の反応、免疫応答の変化、光老

化がある。しかし、光の種類、照射量によってその作用はさまざまである。そこで今回は、生物学的作用が比較的良好に検討されている紫外線に絞って、最近の知見も交えて概説した。

## 紫外線の作用

地表における日光としては、オゾン層により吸収されるため、だいたい300 nm以上の波長の紫外線が到達する。地表に届く紫外線の量は季節変動があり、波長によって多少異なる。UVAの地表への到達量は5月に最大となるが、冬でもその半分の照射量を記録する。UVBは7～8月に多い。これは上空のオゾン層が秋に薄くなるということと関連するといわれている。紫外線の波長により生物学的特性が異なるため、今日では以下のように分類している。

400-320 nm : UVA (400-340 : UVA1, 340-320 : UVA2)

320-280 nm : UVB

280-190 nm : UVC

地表に届く紫外線はUVAと一部のUVBであり、ガラス板でUVBはカットされる。UVBは表皮内でほとんど散乱、吸収され、主に表皮にその作用を及ぼす。UVBは、表皮層に作用、サンバーン（炎症、紅斑）を起こし、PGE<sub>2</sub>の生成もみられる。表皮細胞を修復する過程で、角化異常が起こり、角質層が厚くなる。また、角質層中の水分量が減少し、いわゆる肌あれ状態から色素沈着・雀卵斑・乾燥の原因となる。DNA損傷（TTdimerなど）・p53に変異をきたすと癌が発生する確率が高まる。このほか、表皮角化細胞のアポトーシス誘導（CD95L発現・TNFR↑）、表皮ランゲルハンス細胞の減少、表皮角化細胞にUVBを照射するとサイトカイン放出（IL1 $\alpha$ ・6・8・10、TNF $\alpha$ ・TGF $\beta$ 、GM-CSF・EGF・NF $\kappa$ b）、ICAM-1発現という現象が起こる。2～3日後、紅斑は消退し、メラニンが生成され色素沈着（サンタン〈二次黒化〉）となる。UVAは真皮深層まで作用する。

## ウロカニン酸の今日的意義

ウロカニン酸（urocanic acid : 以下UCA）は哺乳類皮膚に大量に存在する水溶性の吸収極大265 nmの物質であり、ヒスチジンから生成（Baden HP and Pathak MA, 1967）され、かつては生体内の内因性サンスクリーン（Zenisek A and Kral JA, 1953）といわれていた。紫外線によりtrans体がcis体に変わる（Anglin JHら, 1961）という特徴がある。このcis体は免疫抑制作用があり、UVBにあたる→UCAとくに cis 体増加→局所免疫能低下→単純疱疹発症？（Norval M, et al. 1989）という図式が考えられている。光発癌に際しては、UVB照射→DNA障害・p53変異と同時に、cis-UCA増加→抗原提示能の低下→腫瘍発現？（Beissert S et al, 1997）という系が予想されており、基底細胞癌、悪性黒色腫ではcis-UCAが増えやすいのではないかと（Olivarius FDF, et al, 1998）という報告もあることから、かならずしもウロカニン酸は生体防御的ではないことが注目されている。このことに関連して、サンスクリーンの評価が変わりつつある。すなわち、これまでは紅斑をエンドポイントとしてサンスクリーンを評価してきたが、日常容易に到達しうる50 J/m<sup>2</sup>程度の照射量で十分cis-UCAは産生され、生理活性を示す（Kammeyer A et al, 1995）こと、UVA+Bの両帯域をカバーするものが効率良くcis-UCAの産生を抑制する（Olivarius FDF et al, 1999）ことなどから、サンスクリーンの性能を検討する場合、cis-UCA産生を指標にすることも提案されている。

## 皮膚悪性腫瘍と光線過敏症

長谷哲男

横浜市大

有棘細胞癌 (SCC)、基底細胞癌 (BCC)、悪性黒色腫 (MM) は紫外線により惹起される代表的皮膚癌である。SCCでは *p53* 癌抑制遺伝子と、*ras* 癌遺伝子の異常が、また BCCでは *PTCH* 癌抑制遺伝子の異常が知られている。SCCの発症では、まず紫外線により pyrimidine dimer に代表される DNA 損傷が生じ、その遺伝子修復過程で *p53* と、*ras* に突然変異が生じ、apoptosis 抵抗性の獲得、更なる遺伝子異常、遺伝子欠失が重なり進行癌となって行く過程が提示されている。ここであげる、色素性乾皮症、種痘様水疱症、疣贅様表皮発育異常症、光線性類細網症は遺伝的背景、ウイルス感染症などにより光線過敏症が発癌過程に関わっている疾患である。

色素性乾皮症 (XP) : XPは日本人で頻度が高く10万人に1人の割合で発症する常染色体性劣性遺伝疾患で、日光過敏症、皮膚癌、精神神経症状を特徴とする。XPはヌクレオチド除去修復機構 (NER) に異常を持つ7つの相補性群と、NERは正常で、損傷DNAの複製に異常を持つ variant に分類され、それぞれの原因遺伝子はほぼ同定されている。出生児は一般新生児と変わらないが、短時間の日光照射で高度の日焼けが生じることで気づかれる。そばかすが目立つ程度の軽症から、皮膚癌を次々と発症する重症型までである。日本人ではXP-V、XP-A、C、Dが多い。variant 予防は現在のところ厳格な遮光である。

種痘様水疱症 (HV) : ほぼ全症例でEBウイルスの潜伏感染があり、重症型ではしばしばリンパ腫に進展する。年齢による改善傾向がなく、発熱や肝障害を伴い、非露出部にも皮疹が生じ、皮下組織に達する密なリンパ球浸潤がある場合は悪性化の兆候と考えられる。

疣贅様表皮発育異常症 (EV) : 遺伝的要因がある。HPVのE6蛋白には apoptosis 抑制作用があり、紫外線で傷害された表皮細胞のDNA異常を除去し難い状況となる。

## 膠原病と光線過敏症

衛藤 光

聖路加国際病院

光線過敏症の頻度はSLEで60%、DLEで50%程度といわれている。皮膚筋炎では小児例に多く (29-50%)、混合結合組織病ではSLEに準じ、シェーグレン症候群では一部の症例に陽性であり、全身性強皮症や慢性関節リウマチでは陰性とされている。エリテマトーデス (LE) では従来 MED の短縮は無く、作用波長はUVBに局限していると考えられていたが、1980年代にはいりMEDの短縮があることが報告された。さらに最近ではSCLEを中心にUVA領域の光線過敏も関与することが知られてきた。LEの光線過敏を分類すると、日光に対する反応の増強 (MEDの短縮)、紫外線による紅斑の遷延化、皮膚病変の誘発または悪化、他の光線過敏性皮膚疾患の誘発に分けられる。北里大学病院皮膚科膠原病外来通院患者199名に対するアンケート調査 (SLE 78名、SubacuteLE 5名、DLE 11名、SjS

44名、DM 17名、SSc 24名、MCTD 10名、Morphea 4名、LE profundus 6名)では日光に対して弱い、日焼けしやすいと答えた人はSLEはじめ、どの膠原病でも高率であった。SLE患者の臨床的光線過敏は、抗核抗体の抗体価、抗SS-A抗体の抗体価、抗核抗体のパターンのいずれとも関連しなかった。LEの日光過敏症の機序として、SLEでは紫外線による細胞内SS-A抗原の細胞膜への移動と抗SS-A抗体の関与するantibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)による表皮細胞障害が注目され、またDLEでは紫外線による表皮細胞の変化(heat shock proteinの発現など)に反応して増殖した $\gamma\delta$ T細胞の関与が有力視されている。しかし不明な点も多く、SLEでは紫外線照射によるケラチノサイト、線維芽細胞、リンパ球などの細胞障害、ケラチノサイトからのIL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GM-CSFの誘導および放出、ICAM-1の発現、アポトーシスによる各種自己抗原(DNA、SS-A、SS-B、Sm、nuclear RNA)の放出とそれに続発する自己抗体の産生が知られており、光線過敏の発現には多くの因子が関与していることが推測される。一方ではUVA1照射は免疫抑制的に作用し、SLEの治療に有効であるとの報告もあるが治療法として確立されるには至っていない。現時点において、実地診療上は膠原病(とくにSLE)ではUVA/B共に避けるような生活指導が必要と考えられる。

## 皮膚科医に必要な光線過敏症の知識

松尾 隼朗

帝京大学附属市原病院

光線過敏症は日常生活で暴露される日光照射によって、光照射部位に限局して皮疹を認める場合をいう。我々は光環境のもとで生活しているので、我々の皮膚は、光によってもたらされるであろう種々の皮膚の障害に対して、耐えうる機構を獲得している。もしも、オゾン層が破壊され、260nm付近の紫外線が地表に到達するようなことになると、皮膚の光防御機構を以てしても、光損傷に耐えることはできず、遺伝子DNAは破壊され、我々の皮膚ばかりでなく地表の生物は消滅してしまう。

先天性の光線過敏症を考えると、まずその発症機序として構造的、機能的な光防御機構の欠損を検討する。メラニン色素は構造的な光防御機構の代表で、白人は光老化、光発ガンをおこし易いのは、その証拠である。機能的な光防御機構にはUVB照射によって生ずるピリミジン二量体の除去修復がある。この除去修復にかかわる遺伝子は全てクローニングされており、その1つにでも突然変異がおこると、色素性乾皮症になる。

皮膚にクロモフォアが存在すれば、光照射をうけると、光のエネルギーを吸収して励起され、皮膚に存在する何らかの標的分子と光化学反応をおこす。先天性光線過敏症で、クロモフォアが存在するのはポルフィリン症で、皮膚科領域では晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)と骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)とがある。PCTではウロポルフィリンとコプロポルフィリンが尿中に排泄されるので、尿に400nm付近の光を照射すると、ポルフィリンが励起されて、基底状態に戻るときに、蛍光を発する。EPPでは赤血球膜にプロトポルフィリンが存在するので、光を照射すると、赤血球は蛍光を発し、光溶血現象がみられる。

---

後天性光線過敏症は外来性のクロモフォアが皮膚に蓄積することによって発症する。クロモフォアが直接皮膚に沈着するとき、光接触皮膚炎、薬剤の内服が原因のときは薬剤性光線過敏症という。発症機序には光毒性反応と光アレルギー性反応とがある。

光毒性反応は光化学反応によって発症するもの、光アレルギー性反応は皮膚でクロモフォアが光照射をうけてハプテンとなり、ランゲルハンス細胞を介して感作が成立した個体に発症する。サンスクリーンによる光接触皮膚炎もあり、原因は紫外線吸収剤のオキシベンゾンによる。最近、湿布薬のケトプロフェンによるものが増えている。薬剤性光線過敏症の原因薬剤は時代とともに変化している。最近ニューキノロン系抗菌剤の報告が多い。我々はビタミンB<sub>6</sub>の光毒性反応による光線過敏を経験しているが、この患者は tissue non-specific alkaline phosphatase gene のexon 9 に突然変異を認めており、そのためにビタミンB<sub>6</sub>が異常蓄積したもので、薬剤性の光線過敏症の発症にも、个体側の遺伝的素因が関与することが示唆された。





# 第107回例会を担当して

宮川俊一

川崎市立川崎

今回で2回目の例会担当となりました。テーマは光線過敏症をとりあげました。それは私が皮膚科に入局して一番最初にしびれた症例が光線過敏症だったからです。忘れもしません。すでにフレッシュマンクルズス（慶応では入局したての頃に先輩の先生方から色々なテーマごとに講義を受けますがこれをいいます）は終了し外来診療に約1ヶ月ほどついで目が慣れてきた頃でした。

夏休みに臨時のパートを引き受け国立霞ヶ浦病院に行ったときのことで。そこで出会ったのが手背全体の苔癬化の強い湿疹を主訴に来院された初老の女性です。頸部は記憶にありません。私は松尾先生から受けた光線過敏症の知識は全く忘れ（恐らく理解できなかったのだと思います）農業は？台所仕事は？とひたすら接触皮膚炎のアナムネばかりをとり、患者さんは何もしていないと言うのにそんなことはないはずだとひたすら強気の診療をしたのですが、次週、オーベンの先生が一言「光線過敏性皮膚炎です」とカルテに書いており、がーんと頭をたたかれた記憶があります。

また入院患者さんですが、これは長野で農業に

従事されている方でしたが actinic reticuloid の診断で病棟を遮光してあれこれ手を尽くしても治らなかった患者さんがいて、結局は長野に帰られ農業を続け病気とつきあっているうちに約15年でおりましたという葉書が来たのです。本当にびっくりしました。

そんなことがあり、今回は前々から不思議に思っていたことをぜひお聞きしたいと思いプログラムをつくりました。自分では十分満足のいく内容が出来たと思っていますが演者の先生には本当にご無理をお願いしてしまいました。誌面をかりて厚くお礼申し上げます。川久保先生は皮膚を薬理学的立場から科学して下さり、衛藤先生にはとても難しいと言われながらもどうして膠原病で光線過敏が起きるのかを、長谷先生には悪性腫瘍と日光、紫外線につき普段お聞きできないようなとても困難なテーマを明快に御講演していただきました。そして最後に松尾先生には私がフレッシュマンの時に全く覚えていなかった光線過敏症の知識を症例を中心にとても分かりやすく解説して頂きました。ありがとうございました。