

神奈川県皮膚科医会・第119回例会 第36回三浦半島皮膚科懇話会 第19回横須賀市医師会皮膚科部会

日時：平成17年12月4日（日）14:00～

会場：横須賀プリンスホテル

テーマ：上皮系皮膚腫瘍

1. 会長挨拶 菅原 信（けいゆう病院）
2. 議事
3. 委員会報告 NSAIDs外用薬のアンケート報告
杉田 泰之
4. 健保問題Q&A
5. 製品説明 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
6. ミニレクチャー いわゆる特染について
齊藤 典充（北里大学医学部講師）
7. イントロダクション 一山 伸一
8. Keratoacanthoma：ケラトアcantトーマ（KA）—皮膚病理の常識と非常識
木村 鉄宣（札幌皮膚病理研究所所長）
座長：毛利 忍
9. Merkel細胞癌と上皮系腫瘍—Merkel細胞の帰属を廻って—
小野 友道（熊本大学理事・副学長）
座長：金丸 哲山
10. 情報交換会

いわゆる特染について

齊藤典充

北里大学医学部皮膚科

皮膚の病理組織を観察するために我々が、最も一般的に用いる染色はヘマトキシリン・エオジン（HE）染色である。それに加え、診断をより正確に行うために、特定の組織成分や沈着物、感染症の原因菌を染色する方法を特殊染色（特染）と呼ぶ。特殊染色は、化学反応による染色、免疫組織化学染色、電顕染色の3つに大きく分けられる。今回はそのうち、化学反応による染色に関して述べる。

この種の特殊染色のうち皮膚科領域でよく用いられるものとしては以下の染色法が挙げられる。エラスチカ・ワンギーソン染色は、線維性結合組織のなかの膠原線維、弾性線維を染め分ける。鍍銀染色は、結合組織線維の1つである細網線維を染色する。PAS染色はグリコーゲンや真菌成分を染色し、表皮基底膜を染色する。消化PASは、PAS陽性物質をジアスターゼによる消化性により、中性ムコ多糖類とグリコーゲンとに分類する目的でもちいられる。アルシアン青染色は、酸性粘液多糖類を染色する。トルイジン青染色は、酸性ムコ多糖類と肥満細胞の顆粒を染め分ける。コンゴ赤染色はアミロイドを染色する。

フォンタナ・マッソン染色はメラニンを染色する。コッサ染色はカルシウムを染色する。グロコット染色は真菌を染色する。グラム染色は細菌を染色する。チールネルゼン染色は抗酸菌を染色する。

これらの染色法についてそれぞれの染色態度、適応疾患について説明する。特殊染色は、皮膚組織の構築、感染の有無、沈着物の有無を確認する上で有用な検査である。但し、やみくもに行っても無駄な染色を行うことになりかねないため、まずHE染色での所見を詳細に検討した上で、必要な特殊染色を決定し、施行していくことが、有効かつ有意な結果を得られることにつながると考える。

Keratoacanthoma:ケラトアkantーマ(KA)- 皮膚病理の常識と非常識

木村鉄宣

札幌皮膚病理研究所所長



従来、KAは病理組織像ではSquamous cell carcinoma:有棘細胞癌(SCC)に類似する所見をもつ良性の上皮性腫瘍として理解されていた。しかしながら、KAと診断した病変が他臓器へ転移し、結果としてSCCと判断すべき症例が報告されるようになり、最近ではKAをSCCの一種としKeratoacanthomatous(KAtous)SCCとして扱う考え方も報告されている。

私は、KAは、辺縁が正常皮膚色で堤防状に隆起し、中心部は陥凹して内部に角栓を伴っている丘疹あるいは結節を特徴とする臨床像に基づいて診断される疾患であり、病理組織像には多様性がある、と考えている。KAは病理組織像で、表皮と連続した核異型性のある角化細胞の増殖性疾患である、半球状に隆起し、中央部は陥凹する、陥凹した中央部には乳頭腫状に凹凸があり角質塊が充満している、そして病巣の左右側縁部は口唇状に突出している、ことを特徴とされてきた。私は、このようなKAに相当する所見を持つ病変は、少なくとも3種類あると考えている。すなわち、KAtous viral verruca:ケラトアkantーマ様ウイルス性疣贅、KAtous SCC in situ:ケラトアkantーマ様上皮内有棘細胞癌、そしてKAtous SCC:ケラトアkantーマ様有棘細胞癌である。KAtous SCC in situはさらにKAtous Solar(Actinic)keratosis:日光角化症とKAtous Bowen's disease: Bowen病に区別可能であった。

私は、臨床診断がKAであった症例456例でViral verruca:ウイルス性疣贅118例(25.9%)、KA112例(24.6%)、SCC79例(17.3%)、そしてSCC in situ 20例(4.4%)と診断していた。しかしながら私は現在KAと診断することはほとんどない。

注) 私の考え方に興味のある方は、office@sapporo-dermpath.comにメールしてください。KAについての私の考え方を紹介するPowerPointファイルのダウンロード用のIDとPasswordをお知らせいたします。

Merkel細胞癌と上皮系腫瘍 —Merkel細胞の帰属を廻って—



小野友道

熊本大学理事・副学長

1972年 Toker が “trabecular carcinoma of the skin” の名で、この腫瘍の臨床病理の概念を明らかにし、1978年、Tang & Toker は電顕的に、本腫瘍細胞が、正常表皮に存在する Merkel 細胞と同じ顆粒を有していることを発見し、本腫瘍を Merkel 細胞由来であるとした。しかし一方で、本腫瘍の多くが表皮との連続性がないことが矛盾点として浮かび上がってきた。また一方で、Merkel 細胞癌のなかに、かなりの頻度で Bowen 病、SCC、日光角化症などと同一部位に併発する例が報告されてきた。

そもそも表皮の Merkel 細胞は表皮由来か、はたまた神経堤由来かの論争がある。これに関しては現在表皮の幹細胞由来説が優位ではある。然るに肺上皮母細胞や腸上皮母細胞からそれぞれの上皮細胞と神経分泌細胞への分化の決定に、ヘリックス・ループ・ヘリックス型転写因子の関与が明らかになってきた。それは皮膚上皮系においても当てはまるのではないかと言われはじめている。それを裏付けるように、分化促進因子 Math1 (mammalian atonal homolog 1) が Merkel 細胞に出現しているが、ケラチノイサイトでは陰性である。このことは悪性腫瘍細胞では例えば Bowen 病に Merkel 細胞癌が発生するのは、高齢に伴って内分泌環境などが変化して、これら分化の促進・抑制因子の出現が変化した可能性が考えられないだろうか。

なお、Merkel 細胞が毛包の毛隆起部に存在することから Merkel 細胞癌をこの部位の Merkel 細胞由来とする説があり、その場合表皮との不連続性の説明は可能となる。

しかしながら、Merkel 細胞の本体がなお謎に包まれているので、Merkel 細胞癌との関連も今後に残された問題が多い。

(文献：小野友道・鈴木啓之編：『Merkel 細胞・Merkel 細胞癌 この謎多き細胞たち』、金原出版、2005)

第119回例会を担当して

一山 伸一

横須賀共済病院

第119回例会は、第36回三浦半島皮膚科懇話会及び第19回横須賀市医師会皮膚科部会を兼ね、平成17年12月4日、横須賀プリンスホテルにて開催された。当日は、雨にもかかわらず91名（個人会員87名、法人会員4名）の参加があり、盛況であった。

会長挨拶の後に議事が話し合われ、その中の委員会報告として「NSAIDs外用薬のアンケート報告」が杉田泰之先生から発表された。NSAIDs外用薬の長所としては、ステロイド恐怖症の人に使えるという意見が多かったが、あまり効果が期待できないという意見もあった。短所としては、接触皮膚炎を起こしやすい点が挙げられ、ほとんどの人が経験していた。健保問題では6名から質問があり、検査や内服薬、外用薬、処置範囲等について説明があったが、今回は特に休日加算や時間外加算の算定基準が示された。

共催メーカーである日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より製品説明があった後、ミニレクチャー「いわゆる特染について」を北里大、齊藤典充先生が講演され、よく知られている特染から忘れがちなものや特徴を理解し切れていないものまで、詳しく説明された。

休憩の後、今回のテーマである上皮系皮膚腫瘍

について、札幌皮膚病理研究所所長の木村鉄宣先生と、熊本大学理事であり副学長の小野友道先生より御講演を頂いた。木村先生は、「Keratoacanthoma: ケラトアカントーマ (KA) 一皮膚病理の常識と非常識」と題して、約1時間に亙りお話し頂いた。臨床経過や病理組織の詳細な分析の結果、Viral verrucaによるものと、Actinic keratosisやBowen病から成るもの、Keratoacanthomatous SCCとされるものの3種に分類できるとの提示であった。質疑応答では、それに対する熱い議論が交わされた。

小野先生は「Merkel細胞癌と上皮系腫瘍—Merkel細胞の帰属を廻って—」と題し、約50分間御講演された。Merkel細胞の由来から始まり、形態や機能の特異性、他の細胞との関係に至り、Merkel細胞癌の臨床像や病理組織、治療や経過等をわかり易く且つ詳細に説明された。比較的稀な腫瘍ということもあり質問も多く、時間が経つのが早く感じられた。

例会後の情報交換会には木村・小野両先生も御出席され、楽しい時間を過ごすことができた。例会が無事に終わることができ、御協力頂いた方々に深謝する。

神奈川県皮膚科医会・第120回例会 第5回川崎市皮膚科医会例会

日時：平成18年3月5日（日）14:00～

会場：川崎日航ホテル

テーマ：腸管免疫と皮膚

1. 会長挨拶 菅原 信（けいゆう病院）
2. 議事
3. 健保問題Q&A
4. ミニレクチャー 上手なレセプトを書くために
健保委員会／増田 智栄子
5. 製品説明 ノバルティスファーマ株式会社
6. イントロダクション 宮川 俊一
7. 腸内細菌と食から見た生体防御・免疫
上野川 修一（日本大学生物資源科学部教授）
座長：福原 右
8. 腸管免疫機構から解くアレルギー・自己免疫疾患
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科教授）
座長：宮川 俊一
9. 情報交換会

腸内細菌と食から見た生体防御・免疫

上野川 修一

日本大学生物資源科学部

腸内細菌や食物が生体防御・免疫に及ぼす影響について、最近多くの新しい事実が明らかとなっている。その背景には、腸管免疫の分子細胞生物学的な解明が大きく進んだことがある。この腸管免疫系は体内最大の免疫器管であること、また独特のT細胞や抗体を持つことが明らかにされ、またこれらが参加して、経口免疫寛容による食品アレルギーの抑制、そしてIgA抗体による感染防御を行っていることも明らかとなっている。われわれは最近この経口免疫寛容誘導の機構について、これに関わる遺伝子、そしてたんぱく質の本体を明らかにすることができた。さらにIgA産生に関与する新しい細胞についても同定に成功している。

また、このような腸管免疫系の形成に対する腸内細菌の関与について無菌マウスを用いて研究が行われ、上記経口免疫寛容現象やIgA産生機構が構築されるには、腸内細菌が必要であることも検証されている。われわれも無菌マウスと通常マウスの比較を行い、特に腸内細菌は大腸の免疫系の形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。

次に食と免疫との関連についても最近大きな注目が集まっている。

まず、腸内細菌由来の有益菌であるプロバイオティクスについて、その免疫系に対する作用について注目が集まっている。プロバイオティクスの主要な作用は免疫系の賦活であ

り、ラクトバチルス属菌やビフィズス属菌の経口投与によってNK細胞の活性の増強や、マウスにおける抗感染作用が確認されている。

また、最近特に注目されているのは、抗アレルギー作用である。この作用はすでにヒトにおいて、妊婦と乳児に代表的プロバイオティクスであるラクトバチルス菌を投与したところアトピー性皮膚炎の発症が半分に抑制されたことが報告されて以来、多くのプロバイオティクスによって試みられ、その効果は差があるものの、認められている。

その免疫学的機構については、プロバイオティクスの投与により、アレルギー発症を抑制する免疫細胞が誘導されることなどを含めて詳細に検討が進められている。

われわれはラクトバチルス・カゼイの投与によりTh1細胞が誘導されることをマウス実験系において確認している。

腸管免疫機構から解くアレルギー・自己免疫疾患

渡辺 守

東京医科歯科大学消化器内科

何故、今、腸疾患が注目されているのであろうか？ これまでブラックボックスであった腸管が俄に注目されたのは1990年代における腸の特殊性の解明によるところが大きい。腸は皮膚の200倍もの表面積で外界に曝されている組織であり、腸内細菌400種類、100兆個とのダイナミクスを行っていることから、単なる「管」では決してないことが示された。更に、腸管粘膜免疫研究などの進歩により、腸が生体内最大のリンパ組織であり、最大の末梢神経組織であり、最大の微小血管系を含有しており、また生体内最大の内分泌系（神経ペプチドなど）を持っていることが示され、「第2の脳」と呼ばれるほど複雑な組織であることが明らかとなった。このような特殊性解明を基に、何故、腸疾患が増えてきているのか？を考えながら、腸疾患の病態解明の進歩、皮膚科領域との深い関連性、治療への展開を考えてみたい。

また、最近の腸に関する研究の発展は基礎医学と臨床医学を両輪とし、分子機構の解明と破綻による炎症性腸疾患の病態解明、それに基づく疾患治療法の開発が完全に併走した特殊な形態で進んでおり、発展速度は加速されている。しかも、日本が世界をリードしている分野である。そのプロトタイプとして、特に最近注目されている、骨髄由来細胞による腸粘膜上皮修復・再生・発癌機構と粘膜上皮の再生による新しい腸疾患治療戦略の考え方についても議論したい。臨床医にしか持ち得ない臨床情報に基づいた研究課題を抽出し、内視鏡生検組織など臨床材料を用いて研究を展開し、臨床の現場に還元することを目的とした「クリニカル・サイエンス」が、いかにこれまでの基礎医学にインパクトを与えたかを事例を挙げてお話ししたい。

消化器および皮膚科関連領域は日本の臨床研究者が大きなアドバンテージを持って研究に参加可能な領域であり、事実、臨床研究者の貢献は非常に大きいことを改めて強調させて戴きたい。

第120回例会を担当して

宮川俊一

川崎市立川崎病院

3月の初めに雪が降るような予想が一時流れ、大変天候が心配されましたが、とても良い天気恵まれ出席者も121名と多くの先生方に御参加いただきましてありがとうございました。私がこのようなテーマを選びました理由の一つは1型のアレルギーの食物依存性運動誘発アナフィラキシーの患者さんが初めて来たからでした。学校で昼食後体育をしていて急に蕁麻疹、気分不快を起こして倒れたので救急車で運んでよいかという連絡が入りました。私が卒業した昭和50年代にはなかった？（あったかもしれませんが一般に知られていなかった）のでしょうか。もう一つには最近の衛生仮説が少しずつ本当のことに思えてきたからです。また最近では教育、体育とともに日本人には食育が必要になったと言われていています。そこで私たち皮膚科医も食、腸管を見る眼をもう一度磨いておきたいという思いでこのような講演をくみました。

講演では皮膚と腸管は同じ外胚葉で非常に似

通った生体防御のフロントラインであり、皮膚は最大の臓器ではなく、腸管こそ全体でテニスコート1面以上に大きい最大の臓器であり、大量の液性免疫からホルモン、サイトカインまでの壮大な世界を形成し、そこで起こっている疾患の変化は皮膚の血管炎を早期に生検しないとわかり得ないと同様、時間をおかずにすぐ調べないと分からない。まるで皮膚の免疫学の最近の進歩の鏡に映った姿を見ているのではないかと思えるほど皮膚とよく似た世界であることを学びました。きっと講演を聴いた若い先生方は元気が湧いてきたのではないのでしょうか。さらにプロバイオティクス、プレバイオティクス、オリゴ糖などといった巷では評判になっていたものがなんだったのかも理解できました。ありがとうございました。

また講演に先立ち増田智栄子先生のミニレクチャー「上手なレセプトを書くために」がとても力が入っていて私もしっかり書かなくてはいけないという思いを強く持ちました。