

神奈川県皮膚科医会・第122回例会

日時：平成18年12月3日（日）14:00～

会場：小田急ホテルセンチュリー相模大野

テーマ：光

1. 会長挨拶 栗原誠一（湘南皮膚科）
2. 議事
3. 健保問題Q&A
4. 製品説明 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
5. ミニレクチャー 包括医療ってなんですか？
高須 博（北里大学医学部皮膚科）
座長：金丸哲山
6. イントロダクション
7. 光が皮膚を治す 森田明理（名古屋市立大学大学院医学研究科加齢環境皮膚科学）
座長：太田幸則
8. 光老化の発症機序とアンチエイジング
市橋 正光（神戸大学医学部皮膚科名誉教授）
座長：松山 孝
9. 情報交換会

包括医療ってなんですか？

高須 博

北里大学医学部皮膚科

平成15年度より全国82の特定機能病院（国公立大学病院と国立がんセンター、国立循環器センター）を中心に包括医療制度が導入された。いったいどのような制度なのか、どのように保険請求されているのかを実例を挙げて説明する。

包括医療とは、正式には「診断群分類による包括医療制度」のことで通称DPC (Diagnosis Procedure Combination) と言われている。診断群分類とは、医療資源を最も投入した傷病が分類されるグループの名称で、①医療の標準化、②医療の透明化、③医療に対する説明責任、④経営の指標、を目的として考えられたものである。患者様の病名、病状をもとに、手術などの診療行為の有無に応じて定められた、1日当りの診断群分類（1,727分類）点数が決定され、この包括評価分（入院基本料、投薬、注射、画像診断等）と、出来高払いである手術・麻酔及び一部の検査、処置等を合算して算定する新しい方式です。基本となる点数は、DPC関連病院から収集したデータをもとに平均的な診療報酬や在院日数を求め、それより25%短い入院期間に日額は平均より15%高く、逆に25%長い入院期間の日額は15%低く設定され決定されている。より短い入院期間で治療・看護を行えば、高い診療報酬請求が実現するはずである。

実例を挙げると皮膚科の疾患の多くは、診断群分類の【MDC (Major Diagnostic Category) 8 皮膚・皮下組織の疾患】に分類される。帯状疱疹は080020xxxxxxxと14桁の番号で表現され、いかなる検査、治療を行っても入院期間（Ⅰ）5日目まで（1日当たり3,179点）、（Ⅱ）10日目まで（1日当たり2,433点）、（Ⅲ）17日目まで（1日当たり2,068点）、で計算され、合計入院期間が17日を越えた分は出来高で計算される。北里大学病院に帯状疱疹で10日間入院すると $(3,179 \text{点} \times 4 \text{日} + 2,433 \text{点} \times 5 \text{日} + 2,068 \text{点} \times 1 \text{日}) \times 1.2823$ （北里の医療機関係数）=34,556点となる。

DPCは現在流動的であり、外来診療にも発展する可能性もあります。いろいろ問題点も多いですが、仕組みを理解し医療効率を上げるべきだと考えます。



光が皮膚を治す

難治性皮膚疾患に“光”を用いて—選択的光線療法の開発—

森田明理

名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢環境皮膚科学

紫外線療法は、UVA1（340～400nm）やナローバンドUVBなどの新たな選択的な波長特性を持つ紫外線療法の臨床応用が始まり、新たな局面を迎えた。選択的長波長紫外線であるUVA1は、UVAのうち長波長側340～400nmを用いる。短波長側はUVA2（320～340nm）といわれ、紅斑反応を惹起し光生物学的にはUVBに類似していると考えられているため除かれた。UVA1の光源には強力な出力が必要で、現在用いられているものの多くは、メチルハロゲンランプと3枚のフィルターを介して作られる。今までのUVAを大量に照射することは、UVA2（320～340nm）の作用で紅斑を生じるため用いられない。現在までにアトピー性皮膚炎、色素性蕁麻疹、限局性強皮症、全身性強皮症、皮膚T細胞リンパ腫に有効性が認められている。T細胞が真皮に浸潤することが病態と考えられるアトピー性皮膚炎、T細胞リンパ腫などの皮膚疾患にUVA1が有効である。これらの疾患に対する奏効機序の1つとして、浸潤T細胞がアポトーシスに陥り病変が良くなることを明らかにしてきた。もう1つの選択的紫外線療法であるナローバンドUVB（311nm）は、先進諸外国で一般的な治療法となり、本邦でも名古屋市立大学病院の臨床試験から始まり、照射機器の開発とともに一般臨床レベルでの治療が進行中である。特に乾癬治療では使用頻度が高くなってきている。ナローバンドUVBは、ピークだけでなくほとんどが311～312nmに分布する非常に幅の狭い波長である。乾癬の治療では、今までのUVB(broad-band UVB、BB-UVB)に比べ効果が優れること、またPUVAと同等の効果が得られることが明らかとなっている。

I UVA1

UVAは、長波長側のUVA1（340～400nm）と短波長側のUVA2（320～340nm）に分けられ、UVA2は、紅斑反応を惹起することから光生物学的にはUVBに類似していると考えられている。現在までにアトピー性皮膚炎、色素性蕁麻疹、限局性強皮症、全身性強皮症、皮膚T細胞リンパ腫、尋常性乾癬に有効性が認められている。UVA1は、波長が長く、真皮中層から深層までとどき、上記のような疾患に有効であると考えられる。

UVA1の作用機序

アトピー性皮膚炎に対するUVA1では、真皮に浸潤するCD4陽性T細胞の減少とともに皮疹の軽快がみられた。同時に照射1回ごとにCD4陽性T細胞のアポトーシスを解析したところ、照射回数に従ってその数が増加することが明らかとなった。同様に、真皮にマスト細胞が浸潤した色素性蕁麻疹でも、UVA1照射が有効であり、その作用機序がアポトーシスを起こすことによることが明らかとなった。これらの場合、紫外線は表皮の角化細胞にも照射されることになるが、T細胞、マスト細胞にアポトーシスを起こす量では、角化細胞はほとんどアポトーシスを起こさない。最近私たちは、末梢正常T細胞に比べ悪性T細胞の方がUVA1によってアポトーシスに陥りやすいことを見出し、悪性T細胞は末

稍白血球に比べ紫外線に対して感受性が高いこと、すなわち紫外線によって選択的に悪性細胞がアポトーシスに陥ることが、治療機序であることを考えている。

II ナローバンドUVB

ナローバンドUVBは、海外ではすでに一般的な紫外線治療であり、本邦においても、2002年7月に国産のナローバンド照射器（デルマレイ200[®]）が発売され、多数の施設において実地臨床レベルでの治療が進行中である。ナローバンドUVBの分光分布は、ピークだけでなくほとんどが311～312nmに分布する、非常に幅の狭い波長である。この波長の紫外線が、以前の研究結果から乾癬に有効であることが明らかとなっていた。今までのUVB（ブロードバンドUVB）帯域内で治療効果の高い波長帯域を検討したところ、300nm以下の波長では乾癬には効果が得られないが、300～313nmの波長で効果が得られることが明らかとなった。300～313nmの波長のなかで最少紅斑量（minimal erythema dose、MED）が最も高い波長を検討したところ、313nmが最も適した波長であることがわかり、その後オランダフィリップス社で、ピーク値311±2nmのナローバンドUVB蛍光管（フィリップスTL01）が開発された。ナローバンドUVBは、現在までに、乾癬やアトピー性皮膚炎では多数の比較検討がなされ、また尋常性白斑、菌状息肉症、扁平苔癬、結節性痒疹、円形脱毛症、掌蹠膿疱症などに症例は少ないが有効性が認められている。

おわりに

UVA1（340～400nm）とナローバンドUVB（311nm）という新たな選択的な波長特性を持つ紫外線療法について、本稿では概説を行った。外用PUVA療法を本邦でも先駆けで行った本皮膚科学教室の伝統として光をテーマに臨床の仕事を進め、今後、紫外線の波長ごとの光生物学的特性を生かし、難治性皮膚疾患に対して名古屋市立大学発の新たな治療を開発・提供することを目標としてすすめている。さらに、光として紫外線のみではなく、可視光線領域として種々のレーザー、また表皮内がんに対する光力学療法など、波長特性を利用した治療を進めていく予定である。また、診療面だけでなく、臨床・基礎研究をもとに難治性皮膚疾患に対する新たな“光”治療器の開発も順次進めていくことを考えている。

参考文献

- Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al. Ultraviolet A-1 (340～400nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis, *J Am Acad Dermatol* 43 : 670-4, 2000.
- Krutmann J, Morita A : Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy, *Journal of Investigate Dermatology Symposium Proceedings* 4 : 70-72, 1999.
- Morita A, Werfel T, Stege H, et al: Evidence that singlet oxygen-induced human T-helper cell apoptosis in the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy, *J Exp Med* 186 : 1763-1768, 1997.
- Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, et al. Different Susceptibility of Malignant versus Nonmalignant Human T-cells Towards Ultraviolet A-1 Radiation-Induced Apoptosis. *J Invest Dermatol*, 122 : 477-483, 2004
- Krutmann J, Morita A. Therapeutic photomedicine phototherapy. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors. *Fitzpatrick's*

dermatology in general medicine, 6th ed, McGraw-Hill, New York, p 2469-2477, 2003

- 森田明理、新谷洋一、長谷川正規、他. 尋常性乾癬に対する Narrow-band UVB療法. 日皮会誌 111 : 1229-1236, 2001
- Krutmann J, Morita A, Elmets CA. Mechanisms of photo(chemo)therapy. In: Krutmann J, Honigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, editors. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods, Springer, Berlin, p54-68, 2001



光老化の発症機序とアンチエイジング

市橋正光

神戸大学医学部皮膚科名誉教授
サンクリニック

世界一の長寿国日本の悩みの1つは、高齢者の健康寿命である。アンチエイジング医学は心身ともに健康な状態を維持しながら生涯を終えるための予防と治療の医療である。皮膚は太陽紫外線を始めとする外来ストレスに曝されている臓器であり、常に身体内部を保護するために多様な対応を繰り返している。紫外線による皮膚老化は、一般の加齢による皮膚老化とは明確に区別され、シミやシワを主としており光老化と呼ばれている。皮膚のアンチエイジングでは、単なる加齢による老化と光老化の両者が対象となる。

加齢による皮膚老化に関与する遺伝子も、次々と明らかにされている。カロリー制限に関与するSIRT1やIGF-1受容体やKlotho遺伝子などエネルギー代謝関連の他、ウェルナー症候群のヘリケースタイプの遺伝子が注目されている。一方、光老化に関与する遺伝子にはXPやCSやTTDが存在する。

紫外線による皮膚の急性反応であるサンバーンは、遺伝子の傷が引き金となり、また細胞膜のEGF-Rやサイトカイン受容体の活性化により、COX-2やPGE2、さらにはNOの生成が亢進するためと考えられる。最近、さらにサンバーン発生にPPAR- γ が関与していることが明らかになった。

年間の太陽紫外線量が約2倍になると、10歳以上も早くシミが出ることが疫学調査で明らかになっている。また、サンタンにより誘導されるメラニンは人種間で単に形態だけではなく、機能的にも異なっている。大型のメラノソームを多数持つ黒人の表皮角化細胞は紫外線を浴びるとアポトーシスを起こしやすい。

紫外線によるシワ形成に関しては、遺伝子の変異によるのではなく、細胞膜を介した活性酸素の作用でシグナルが核まで伝わりコラーゲン線維の切断にかかわる酵素の発現が亢進するためとの考えが主流である。さらに、活性酸素はDNA塩基を酸化するため、紫外線発癌が進行すると考えられる。その考えを支持する証拠として、筆者らはOGGIのKOマウスでは紫外線皮膚癌が高発する結果を得ている。

これらの光老化の進行度合いを計測するには、CCDカメラによる写真撮影のデータを物理的に解析し、定量化する。実年齢と日光曝露部の顔の光老化度を同年代の平均値と比較し、皮膚の老化度を確認した後、アンチエイジングを実施する。

光老化を治療および予防するには、まずは紫外線から皮膚を護ることである。小児期は細胞分裂が大人に比べ盛んであるため、紫外線を浴びた皮膚細胞では遺伝子修復に誤りが生じる可能性が高い。さらに疫学調査から、小児期の紫外線曝露が皮膚癌高発につながることも示されている。光老化予防には小児期からの紫外線対策が重要である。また、光老化症状の治療は、シミやシワに対する光線療法、皮膚外用剤（美白剤など）の使用に加え、抗酸化剤を多く含む食物摂取やサプリメント摂取がすすめられる。

第122回例会を担当して

松山 孝

東海大学医学部専門診療学系皮膚科

第122回例会を担当させて頂きました。

平成18年7月の40周年の盛大な会のあと、新たな神奈川皮膚科医会のスタートの会を担当させて頂きありがとうございました（大学がこの会の当番になるのは少ないとの事）。

12月3日、小田急ホテルセンチュリー相模大野で開催いたしました。交通事情および担当が多いためか、横浜、川崎での開催が多いのですが、県央地区の当番との事で相模大野で行いました。少々交通の便が悪く参加が少ないのではと心配しましたが、122名（例会の回数と同じ人数）の参加があり、おかげさまで盛況でした（初めての場所でしたらやらなかったのですが、2年前に川口博史先生がやっているの思い切って再度同場所を選びました）。

会も新執行部のもとでの通常の形態での形式は初めてで、会長挨拶からミニレクチャーまでの会進行をどうするか相談をしていなくて、幹事長の鎌田先生にはいろいろご迷惑をおかけしてすみませんでした。

とはいえ会長挨拶、議事、健保Q&A、製品説明（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）と会は滞りなく進行。ミニレクチャーで「包括医療って何ですか？」を北里大の高須先生が講演されました。

休憩後、会の本題「光」についての講演がスタート。今回のテーマは我が東海大は大城戸宗男先生時代、松尾聿朗先生の指導のもと、わたくし自身ずいぶん勉強させられた記憶があるのですが、現在若い医師に何か教えようと思っても何もできな

くなりつつある自分に気づき、ほぼ自分のために企画しました。

光（紫外線）は治療で使用する部分と、病気を起こす部分と2面性があり2つ同時に勉強しないと片手落ちと考え、前半に名古屋市立大学の森田教授に光線治療について「光が皮膚を治す」のテーマで、後半は神戸大学名誉教授の市橋先生に紫外線が皮膚に及ぼす影響について「光老化の発症機序とアンチエイジング」のテーマでお話いただきました。

森田先生は、紫外線療法についてお話しいただきました。最近のナローバンドUVBによる治療の利点や、治療のプログラム、治療の実際は非常に興味深いものでした。手前味噌ですが、東海大も新病院でナローバンドUVBをはじめてそろそろ1年になるところで、いい復習になりました。

市橋先生は紫外線と老化についての関連を生化学的にお話しされました。疫学で皮膚がんの発症率が増えるといった事はよく聞いている事ですが、正常の人がどのようなメカニズムで皮膚が老化の機序をたどるかについて生化学の話を交えてというのは非常にわかりやすい理論展開でした。

なかなか御呼びするには御忙しい先生を、贅沢に2名御呼びできて非常に喜ばしく思いました。

懇親会では2名の先生方交え、会員の先生方との歓談は絶えなかったようです。

無事会を終え、講演して下さった先生はじめ、神奈川県皮膚科医会の参加いただいたみなさまに感謝いたします。

ダーモスコピーの基本的診断と考え方

田中 勝

東京女子医科大学東医療センター皮膚科

肉眼では1倍で水平面を観察するのに対し、ダーモスコピーでは、明るい光源のもと、10～30倍に拡大し、超音波用ゼリーまたは偏光フィルタにて無反射の状態で水平面を観察する。一方、病理では10倍から400倍で垂直断面の観察を行う。ダーモスコブを用いた観察をダーモスコピーと呼ぶ。ダーモスコピーは臨床像と比較しながら病理組織像を想像しながら見る。ダーモスコピー診断は基本的な診断アルゴリズムに沿って行くと、診断の感度・特異度が高まることがわかっている。すなわち、色素性皮膚病変を2段階診断法に沿って、診断基準を当てはめるとよい。

第1段階では、メラノサイト病変か否かを判定する。これにはメラノサイト病変の診断基準、脂漏性角化症の診断基準、基底細胞癌の診断基準、血管病変の診断基準を順番に当てはめていく。

メラノサイト病変の診断基準は5項目ある。すなわち、色素ネットワーク-偽ネットワーク（例外として皮膚線維腫を考慮）(pigment network、pseudonetwork)、集簇性色素小球（多発性青灰色小球は除く）(aggregated globules)、分枝状線条（branched streaks）、均一青色色素沈着（例外として基底細胞癌、メラノーマ転移を考慮）(homogeneous blue pigmentation)、平行パターン（掌蹠の病変）(parallel pattern)である。色素ネットワークが生じる理由は、解剖学的な真皮乳頭と表皮索の形態にある。網目を網と目に分けると、網が表皮索、目が真皮乳頭にそれぞれ対応することがわかる。顔面では毛包が目に対応するため、太い偽ネットワークとなる。皮膚線維腫では表皮索の延長と基底部のメラニン沈着の結果、繊細な色素ネットワークを呈し、中心部では真皮浅層から深層までの線維化に相当する中心白色斑がみられる。足底部の表皮突起は平行に走り、皮溝部表皮突起と皮丘部表皮突起に分かれる。皮丘部表皮突起にエクリン汗管が連続する。

次に、脂漏性角化症の診断基準4項目を当てはめる。すなわち、多発性稗粒腫様囊腫(multiple milia-like cysts)、面皰様開大(不規則小窩)(comedo-like openings)、淡褐色指紋様構造(fingerprint-like structures)、溝/隆起(脳回転様外観)(fissures/ridges)である。稗粒腫様囊腫は白くぼんやりとした丸い構造物であり、面皰様開大は褐色で境界明瞭な構造物であり、必ずしも円形とは限らない。

続いて、基底細胞癌の診断基準、6項目を考慮する。すなわち、車軸状領域(spoke wheel areas)、葉状領域(leaf-like areas)、多発性青灰色小球(multiple blue-gray globules)、青灰色類円形大型胞巣(large blue-gray ovoid nests)、樹枝状血管(arborizing vessels)、潰瘍化(ulceration)である。メラノーマでも潰瘍化は見られるが、基底細胞癌で早期からみられ頻度が高い。これらに加えて、色素ネットワークがみられない点が必要条件となる。

さらに、血管病変の診断基準を考える。すなわち、赤青色小湖(red-blue lacunas)、赤青色ないし赤黒色均一領域(red-blue to red-black homogeneous areas)の2項目である。

メラノサイト病変と考えられるときは、第2段階に進む。第2段階では、全体像および局所所見から規則性の判定を行い、不規則ならメラノーマを考えるのが原則である。主として、全体の構築と局所的な構造および色の偏りから判断する。多少の形よりも、ダーモ

スコープ構造と色の偏りを優先した方が正しい診断に近づく。

まず、全体的なパターンから、網状 (reticular)、小球状 (globular)、＜敷石状 (cobblestone)＞、均一 (homogeneous)、平行 (parallel)、スターバースト (starburst)、多構築 (multicomponent)、非特異的 (unspecific) の8つにわけると、多構築または非特異的のときに主としてメラノーマを考えるが、さらに局所的構造物も判断に加える。色素ネットワーク、線条、色素小点・小球、青白色ベール、自然消褪構造などから判断する。

線維状パターンは足底の荷重部の色素細胞母斑で見られる。このパターンが生じる理由は角層内のメラニン柱が斜めに存在し、足底部のダーモスコピーでは主として角層内のメラニンを観察しているため、線維状パターンが形成される。

ダーモスコピークイズでは、初期の悪性黒子3症例を紹介し、菱形構造を見出すことが初期の悪性黒子診断に最も有用であることを示した。また、掌蹠の色素細胞母斑と初期の末端黒子型黒色腫を提示し、皮丘平行パターンが有用であることを示した。皮膚カンジダ症でもダーモスコピー上、特徴的な所見がみられることを紹介し、紅斑病変での有用性もあることを示唆した。



骨髄間葉系幹細胞を利用した難治性皮膚疾患治療法の開発

玉井克人

大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学

私は、昭和61年に弘前大学医学部を卒業した後、同大学皮膚科学教室に入局し、橋本功教授（当時、現在は名誉教授）に師事した。教授は遺伝性皮膚疾患を専門とされていたため、弟子である我々も、遺伝性皮膚難病に苦しむ患者さんを診察し、主治医となる機会を多く得た。特に、先天性表皮水疱症は、生下時より軽微な外力で全身の皮膚・粘膜に水疱と難治性潰瘍を形成する重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患でありながら、当時は原因不明で、もちろん治療法も無い。本症に苦しむ患者さんに対して我々はなすすべが無く、原因の究明、治療法の開発は当時から我々の念願であった。その後、私は教授より表皮水疱症の原因究明というテーマを与えられて米国ジェファーソン医科大学、Jouni Uitto教授の下に留学した。残念ながら、私自身が研究した遺伝子（230kD類天疱瘡抗原、BP230、ヘミデスマゾーム構成分子の一つ）は、表皮水疱症の原因遺伝子たり得なかった（可能性は未だある）が、留学中であった1990年前後に、本症の原因遺伝子が次々と明らかにされた。即ち、表皮基底細胞骨格蛋白であるケラチン5/14、表皮基底細胞を基底膜につないでいる接着構造ヘミデスマゾームの構成分子であるプレクチンは、いずれも単純型表皮水疱症、同じくヘミデスマゾーム構成分子で膜貫通蛋白である180kD類天疱瘡抗原、 $\alpha 6 \beta 4$ インテグリン、基底膜構成分子であるラミニン5（近年はラミニン332と呼ばれる）は、接合部型表皮水疱症、そして基底膜と真皮をつなぐ、VII型コラーゲンは栄養障害型表皮水疱症の原因遺伝子であることが、私の留学中にすべて明らかにされた。私は帰国後、教授より、栄養障害型表皮水疱症のDNA診断を行うよう指示され、これに従って、VII型コラーゲン遺伝子のDNA診断法を確立し、その技術は国内で最初に厚生労働省の高度先進医療に認定された。しかし、遺伝子診断をすればするほど、私のジレンマは深まっていった。それは、「原因がわからないのだから治療が出来なくても仕方あるまい」という言い訳が出来なくなり、「遺伝子診断が出来たのであれば、遺伝子治療も出来るのではないか」という患者さんの願いがひしひしと伝わって来たからだった。40歳になったことをきっかけに、表皮水疱症の遺伝子治療法を確立することに集中したいという思いが募り、意を決し、日本で唯一、「遺伝子治療学」という標榜を掲げている教室である大阪大学遺伝子治療学の、金田安史教授の門をたたいた。表皮水疱症の遺伝子治療法を開発したいという私の希望に対し、金田先生は即座に、「すぐに大阪に来て仕事を始めなさい」と仰ってくださった。それ以来今日まで、表皮水疱症の根治的治療法開発を唯一の目標として、研究を続けている。

表皮水疱症では、水疱は基底膜部に生じるため、表皮の構造を維持している表皮ケラチノサイト幹細胞は毎日水疱と伴に捨てられてしまう。にもかかわらず、患者さんの水疱部皮膚は上皮化できるという事実は、水疱部にどこからか表皮幹細胞が補充されるシステムを、生体は保持していると想像できた。この補充システムを明らかにすれば、皮膚から採取することが極めて困難な表皮幹細胞を、もしかすると大量に採取できるかもしれない。そうすれば、大量に得た表皮幹細胞に対して治療に必要な遺伝子を導入し、水疱部に移植することにより、表皮水疱症の根治的治療法が開発できると考えた。もし皮膚に幹細胞を補充する組織が皮膚以外に存在するとすれば、それは骨髄ではなかろうか、とすれば、骨髄から末梢循環血液に乗って、水疱部に骨髄由来表皮幹細胞を供給するシステムの存在を、

表皮水疱症モデルマウスを用いて明らかに出来るかもしれないと思い、大阪に来て早速その可能性を検討する実験を開始した。詳細は紙面の都合上省略させていただくけれども、結論は、私の想像通り、骨髄内に表皮ケラチノサイト幹細胞になり得る未分化な幹細胞が存在し、血流を介して水疱部皮膚に動員され、皮膚の再生を担っていることが明らかとなった。さらに、正常骨髄細胞を表皮水疱症マウスに移植することにより、水疱部に移植骨髄由来ケラチノサイトが形成され、しかも欠損している接着分子を基底膜部に補充して、水疱症の病態を改善することが示された。即ち、骨髄移植により表皮水疱症を根治的に治療することが可能であることが明らかとなったのである。

極めて最近、我々は大阪大学遺伝子治療学、皮膚科学、血液学、未来医療センターそれぞれからメンバーを得て、骨髄幹細胞を利用した表皮水疱症の根治的治療を目指す臨床研究チームを発足した。近い将来、我々の長年の夢である、遺伝性皮膚難病に苦しむ多くの患者さんに根治的治療法を提供する日が来ることを確信している。その日まで、あきらめずに研究を続けようと思っている。



第123回例会を担当して

高橋泰英

高橋皮膚科クリニック（横浜市中区）

3月初めとは思えないとても暖かい晴天で、皆さん行楽に出かけてしまうのではという心配をよそに、151名（個人会員148名、法人会員3名）と大入り袋が出るほど、多くの方に参加していただきました。私はこの会の担当が決まった時、これまでの幹事の方のように自分が興味を持っているテーマというものは思い当たりませんでした。しかし参加した人に、今回の例会は面白かった、参加して良かったと満足してもらいたいという思いは強くありました。そこで思い出したのが、玉井先生のことで、担当が決まる半年前に、小人数の研究会で聞いた玉井先生の話に感動し、もっと大勢の人に聞いてもらいたいと思っていたからです。

しかし遺伝子治療という題では、参加者が少ないのではと危惧しました（私ならわざわざ聞きに行かないと思います）。そのため、その頃聞いた講演で他に面白かったものを考えてみました。すぐに、田中先生のダーモスコピーの教育講演が思い浮かびました。内容もわかりやすく、何より後半のクイズ形式が新鮮で印象的でした。全く異なる2つの講演を結びつける題名として「聞かず嫌い……、やらず嫌い……」と言う造語を考えました。やらず嫌いというのは、その当時ダーモスコピーを行っている人がとても少なかったからです。しかし、平成18年4月の保険改定でダーモスコピーの保険点数が算定されてから始める人が多くなりました。そこでアンケートをとったところ、約半数の方がまだ始めておらず、使っている人の中でも自信を持ってやっている人は少ないようでした。イントロダクションでは、このアンケート結果も発表しました。参加していただいた方に

は絶対に満足してもらえる自信がりましたが、こんなわけのわからないテーマで皆さんが来てくれるか不安だったので、「眼からうろこが落ちる日」というアピールを追加して、さらにおかしな題になってしまいました。企画委員会でこのまま通ったことが、いまだに信じられません。

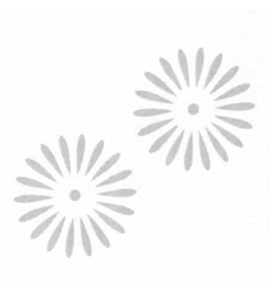
まず、ミニレクチャーとして宋先生が「産業医と皮膚科」と題して、アンケート調査を発表されました。続いての講演は、田中先生の大変クリアカットな解説で始まり、まだ使用していない方は明日から始めようと思ったでしょうし、すでに使っている方は、これで自信を持って診断できると思ったことでしょう。翌日自分ひとりでやるとまた不安になるかもしれませんが、こうして時々自信をつけてもらうのはとても大切なことだと思います。時間の関係で、クイズがあまりできなかった点だけが残念でした。会場では、ダーモスコピーを販売している4社に展示販売もお願いしました。続いて玉井先生の講演は、「難治性皮膚疾患治療法の開発」についてでした。入局直後に患者さんを受け持ち、何とかその苦しみを救いたいという動機から話が始まりました。その後の研究は何度も挫折があったようですが、粘り強く研究を続けられたのは、そのような動機があるからだということが強く伝わってきました。最新の研究成果としては、骨髄由来の表皮幹細胞が障害を受けた表皮細胞からの「コイコイ因子」に導かれて皮膚に達し、表皮を再生するというところまで証明され、メッシュ植皮がなぜ治り易いかということにも言及されました。さらに将来「コイコイ因子」の製剤化により「先天性表皮水疱症」を始め、熱傷などの皮膚再生についての見通しを示されまし

た。

このように無事に例会を終えることができたのは、前・現会長の菅原先生・栗原先生、前・現委員長の金丸先生・木花先生を始めとする企画委員会の諸先生方のご支援の賜物と感謝しております。さらに何かと励ましていただいた山田裕道先生にも厚く御礼申し上げます。

唐突ですが、アカデミー賞作品賞でオスカー像をもらうのはプロデューサーです。その映画が成

功したのが監督や俳優などの功績としても、作品はプロデューサーのものだということです。変な例えかもしれませんが、例会を企画し実行する喜びというのは、映画を完成させたプロデューサーの喜びに通じるものがあると感じました。2度とやるつもりはありませんが、今後例会担当になるのではと恐れている先生方！ 決して苦勞ばかりではありませんよ、とお伝えして筆を置くことにします。



神奈川県皮膚科医会・第124回例会 横浜市皮膚科医会・第117回例会

日 時：平成19年7月1日（日）14:00～

会 場：関内新井ホール11F

テーマ：下腿潰瘍

1. 開会 総会議事
2. 健保問題Q & A
3. ミニレクチャー 乳幼児アトピー性皮膚炎の有病率と悪化因子
蒲原 毅（横浜市大市民総合医療センター）
4. 製品説明 協和発酵株式会社
5. イントロダクション 浅井俊弥
6. 静脈血栓塞栓症（エコノミークラス症候群）の予防と治療
瀬尾憲正（自治医大麻酔科教授）
7. 下肢血行障害（PAD）の病態と診断から治療
熊倉久夫（北関東循環器病院循環器科部長）
8. 展示 血管エコーの手技の実際（アロカ株式会社）
9. 下腿潰瘍：原因と治療 沢田泰之（都立墨東病院皮膚科部長）
10. 情報交換会
一向井秀樹常任幹事の教授就任祝いを兼ねて—

乳幼児アトピー性皮膚炎の有症率と悪化因子

蒲原 毅

横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科

近年、アトピー性皮膚炎（AD）の有症率は増加傾向にあるといわれています。本邦におけるADの有症率に関する研究としては、上田 宏先生が1981年から1999年まで愛知県内の同一地域でADの有症率を調査したものがよく知られております。この調査では、ADの有症率は1981年に2.8%であったものが1992年には6.6%まで増加して、その後、1999年までは横ばいであったと報告されております。これまで、地域における乳幼児期のADの有症率について正確に把握されることは殆んどありませんでした。横浜市立大学皮膚科では、平成9～12年に横浜市内の保健所において調査を行い、4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳の乳幼児のAD有症率、発生頻度がいずれも異なり、年齢が上がるに従いdry skinを有する児の割合が高まる傾向があるとの結果を得ておりました。

今回、厚生省AD調査班「ADの有症率調査法の確立および有症率（発症率）低下・症状悪化防止対策における生活環境整備に関する研究」（班長：河野陽一）における分担研究として横浜市内の某保健福祉センターの4ヶ月、1歳6ヶ月、3歳の各検診に参加して、乳幼児におけるADの有症率を調査するとともに経表皮水分蒸散量（TEWL）を評価して乳幼児ADの発症、悪化と皮膚バリア機能障害との関連性につき調査しようと考えました。現在、4ヶ月、1歳6ヶ月児までの解析が終了して、4ヶ月児と1歳6ヶ月児では、AD有症率が16.8%から12.7%へ有意な低下がみられました。この結果は、前回の調査および平成12～14年度厚生労働科学研究「AD患者数実態調査に関する研究」での全国調査で、乳幼児ADの有症率が4ヶ月から1歳6ヶ月にかけて一度低下して3歳で上昇する結果と同様の傾向であり興味深いものでした。TEWLは、ADのない児と比較してADのある児で有意に高値でした。AD患児は、健常児と比べ皮膚バリアが障害されていると考えられ、ADの発症、悪化における皮膚バリア障害の関与が示唆されました。

今後、3歳児まで追跡調査を進めて、乳幼児期ADの有症率、悪化因子に関する更なる知見を得たいと考えております。



静脈血栓塞栓症(エコノミークラス症候群)の予防と治療

瀬尾憲正

自治医科大学 医学部麻酔科学・集中治療医学講座主任教授

静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症/肺動脈血栓塞栓症)は、一般にはエコノミークラス症候群として知られているが、主に下肢に形成された深部静脈血栓が剥がれて静脈還流に乗り、右房・右室を経て肺動脈で塞栓子として閉塞する一連の疾患である。深部静脈血栓症は無症状のことが多く、肺血栓塞栓症もショック、胸痛、呼吸困難など非特異的症状を呈し、いずれも診断が難しい。しかも、肺血栓塞栓症は一旦発症すると死亡率が高い。したがって静脈血栓塞栓症の罹患率や死亡率を下げるためには、診断・治療より予防が最優先される。

わが国では、静脈血栓塞栓症は最近まで欧米に比して少ないと言われていたが、関心の高まりと共に、少なくないことが明らかにされ、2004年2月わが国初の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症/肺動脈血栓塞栓症)ガイドラインが作成され、同年4月より予防管理料が保険収載されたことにより本格的な予防法が全国的に始まった。ただし、わが国のガイドラインは全体として欧米より発症リスクを低めに評価し、しかも抗凝固療法よりも理学療法を主体とする予防法である。社団法人日本麻酔科学会の周術期肺血栓塞栓症調査では、2004年および2005年の発症率は低下し、この低下はガイドライン導入によると考えられる。

しかしながら、発症例の死亡率は30%前後で低下は見られない。予防的抗凝固療法として未分画ヘパリン、ワルファリンに加えて、2007年6月Xa阻害薬フォンダパリヌクスが整形外科下肢手術の予防に保険収載され、2008年には低分子量ヘパリンも保険収載される予定である。このような新たな展開が始まる静脈血栓塞栓症の予防と治療について、解説する。



下肢血行障害(PAD)の病態と診断から治療

熊倉久夫

北関東循環器病院 循環器内科

人口の高齢化、糖尿病や透析患者の増加とともに閉塞性動脈硬化症（PAD: peripheral arterial disease）患者が増加している。皮膚潰瘍を合併し、初診時に皮膚科を訪れる重症虚血肢患者も増加しているものと推察される。当施設では運動薬物療法、カテーテル治療、バイパス術に遺伝子治療等も取り入れ、PADの治療を積極的に行っている。さらに“手足の血行障害患者会”を組織し、患者の教育も行ってきた。PAD患者の病態および診断と治療、特にカテーテル治療の成績等を中心に概説する。

当院でのPAD患者560例の平均年齢は70.1歳と高齢で、男女比は6:1、Fontaine分類ではII度（間歇性跛行）が70%を占める。喫煙率は85%で、高血圧を58%に、CT検査での脳梗塞を60%に、負荷心筋シンチ陽性を38%に、腎動脈狭窄を21%に認めた。生命予後は、5年生存率が68%と不良で死亡率は対照群と比較し2.2倍高く、死因は心疾患、悪性腫瘍、脳血管疾患、肺炎の順であった。生命予後を左右する因子は、虚血肢重症度、腎機能、年齢である。カテーテル治療を施行した430例592病変の検討では、腸骨動脈では、ステントの開存率はバルーンに対し有意に良好であった。大腿動脈の開存率はステントとバルーン間に差はなかった。

PAD患者の皮膚潰瘍の治療には血流の改善が必須である。また、PAD患者は高齢で全身の動脈硬化性疾患の合併頻度が高く、その治療に当たっては局所治療ばかりでなく心血管疾患を中心とした全身管理が極めて重要である。



下腿潰瘍：診断と治療

沢田泰之

都立墨東病院 皮膚科部長

下腿潰瘍は、日常診療においてもっとも難治な疾患のひとつではないだろうか。日々、通院される患者さんを前に、種類の外用剤を駆使しても容易に治らず、患者さんも医師もつらい日々を送らなくてはならない疾患である。本講演では循環障害にともなう潰瘍、壊疽を中心に、診断および治療戦略について症例を動脈性・静脈性に分けて考えていきたい。

1. 静脈瘤が原因と考えられる下腿潰瘍の場合

超音波検査にて、超音波診断法とパルスドプラ法の組み合わせであるDuplex法を行い、大伏在静脈、小伏在静脈、交通枝に逆流を認めれば、表在静脈機能不全と診断してよい。手術を行う場合には深部静脈に血栓症や狭窄がないことを確認する必要がある。

2. 深部静脈血栓症が原因と考えられる場合：血栓症後症候群

超音波検査およびCTで血栓および狭窄について検索を行う。足背からの3D-CT venographyは非常にわかりやすい検査である。また、血栓により弁不全がおこり、深部静脈機能不全が起こっている場合は、エコーにて深部静脈の逆流を確認するとともに、空気容積脈波検査により、機能自体を測定する必要がある。

3. 動静脈瘻（AVF）が疑われたら

触診を行うことである。拍動を触れることはないが、他の部位に比較して若干暖かいことが多い。検査としては3D-CT angiographyを行う。コツは、動脈層の造影とその後20～30秒後の造影の両者を採ることである。静脈層の早期描出が見られれば、エコーでAVFを探していくことで、AVFの局在を確認できる。ドップラーで連続性の雑音を伴っている部分を探す。動脈と静脈が近接している部分を探し、ドップラーで連続性雑音を確認する。

4. 動脈性の潰瘍が疑われたら

Ankle brachial pressure index（ABPI）を施行する。0.95未満であれば、動脈性の循環障害の存在が疑われる。3D-CT angiographyを撮り、血管病変の局在を確認する。循環器内科、血管外科に紹介し血管造影を行い、治療法を決定する。

おわりに

下腿潰瘍を通して皮膚科医は全身の動脈、静脈に向き合っている。コンピューターと同様にわかりにくいと思っていたエコー、CT、MRIもどんどんわかりやすくなっている。ただひとつ忘れていただきたいくないのは、私たちが皮膚科であるということである。皮膚科医は、検査と臨床を遊離させてない。サーモグラフィーは手で触る温感を数字にしているだけだし、ABPIは足背動脈の触知を数値化しているだけである。深部静脈血栓症では筋肉の浮腫を伴い、皮下の硬結である蜂窩織炎とはちがう。不全穿通枝のある部位は筋膜に大き目の穴が開いているため、触ればやわらかくふれる。検査を駆使するのであって、検査に振り回されないことが重要である。聞いていただいた皆さんが皮膚科医であることに誇りを持っていただけるようなお話をしたいと考えている。

第124回例会を担当して

浅井俊弥

浅井皮膚科クリニック（横浜市保土ヶ谷区）

平成19年7月1日（日）、関内新井ホールにて、横浜市皮膚科医会と共催で、第124回の例会が開催されました。「下腿潰瘍」をテーマに、3人の先生方に、講演していただきました。下肢の血管病変は皮膚科開業医、勤務医にとって頭の痛い疾患です。明日からの診療に役立つ知識を得て、下腿潰瘍の患者さんのcureになればと企画致しました。

まず、静脈系の疾患として、自治医大麻酔科の瀬尾憲正先生に、特に周術期における静脈血栓症の予防と治療についてお話しいただきました。最近ではデスクワークを長く続けることによって生じるe-thrombosisがあるということが印象的でした。みなさんも注意しないといけないかもしれません。次に動脈系の疾患として、北関東循環器病院循環器科の熊倉久夫先生に下肢血行障害の病態、診断、治療、予後についてお話しいただきました。最近、在宅患者のASOで急速に死に至るといふ症例を少なからず経験し、在宅を診る皮膚科医に何が出来るのかを模索していたので、大変ためになりました。アンブタや心血管合併症のクリティカルなイベントを、早期発見、早期治療を実現することで、われわれ皮膚科医も貢献できるのではないかと感じています。最後に、数々の血管病変を基盤として生じる皮膚病変について、数少ない血管を診れる皮膚科医である、墨東病院の沢田泰之先生に臨床、画像診断上の鑑別点をまとめていただきました。開業医にとっては、大学や基幹病院との連携が大切であることを、あらため



横浜市皮膚科医会会長、村上通敏先生のお祝いの言葉

て深く感じました。なお、蒲原 毅先生には、これらの講演に先立って、乳幼児アトピー性皮膚炎の長年にわたる健診にもとづく疫学を紹介していただきました。

また、懇親会では、長らく当医会の常任幹事で活躍され、平成19年5月から東邦大学大橋病院の教授に就任され、当医会の常任幹事を辞されることになった、向井秀樹先生の教授就任祝いをしました。向井先生、長い間お疲れ様でした。

今回は、皮膚科でもなかなかとつきにくい分野で、先生方の興味に合わないかと心配しておりましたが、当日は猛暑の中、多くの先生に集まっただき、また、普段、例会ではお目にかかれな、西山茂夫先生や西岡清先生にもご参加いただき、深く感謝する次第です。企画委員会の先生方、会員の先生方、共催いただきました協和発酵の関係者の皆様、ありがとうございました。