

## 神奈川県皮膚科医会・第132回例会

日時：平成22年3月7日（日）14：00～

場所：関内新井ホール

テーマ：膠原病～治療を中心に～

1. 開会
2. 医会報告
3. 健保コーナー Q&A
4. 製品紹介 マルホ株式会社
5. ミニレクチャー 「尋常性痤瘡治療ガイドラインにおける内服抗菌薬の位置づけ」  
林 伸和（東京女子医科大学皮膚科学教室 准教授）  
座長 天野隆文
6. イントロダクション 天野隆文
7. 講演1 「膠原病 最近の検査と治療」  
田中住明（北里大学医学部 膠原病・感染内科学 専任講師）  
座長 高須 博
8. 講演2 「膠原病 皮膚から判断する治療指針」  
衛藤 光（聖路加国際病院 皮膚科部長）  
座長 佐藤 健
9. 情報交換会

## 膠原病 最近の検査と治療

田中住明

北里大学 医学部 膠原病・感染内科学専任講師

この数年間、リウマチ性疾患治療の進歩には目覚ましいものがある。例えばTNF  $\alpha$  を標的とした生物学的製剤は、関節リウマチの治療戦略に完全なパラダイムシフトを起こした。生物学的製剤を、早期から積極的に用いて、病勢を厳密的にコントロールする事を目指すようになったのである。膠原病の代表である全身性エリテマトーデスでは、シクロフォスファミドパルス治療、ミコフェノール酸モフェチルやタクロリムスなどの免疫抑制剤の利用により、ステロイドだけでは治療が困難な臓器病変の治療、ステロイド漸減困難例の克服に治療選択肢が増えた。これらの有用な治療手段を用いて行うリウマチ性疾患の治療では、これまで以上に、易感染性と、筋骨格系や腫瘍性疾患などの長期合併症に対して注意をする必要がある。また、治療コストや生活状況などに対する考慮も必要である。すなわち、リウマチ性疾患に対する最近の治療は、全人的(holistic)医療の中で行われなければならない。

今まさに、生物学的製剤は乾癬の治療にも用いられようとしている。本講演では、内科医の観点から、今日の有力な治療薬を用いて行うリウマチ性疾患の全人的医療について説明する。

# 膠原病 皮膚から判断する治療指針

衛藤 光

聖路加国際病院皮膚科部長

SLEの新分類基準案の皮膚症状は1. Acute or subacute cutaneous lupus、2. Chronic cutaneous lupus、3. Oral/Nasal ulcers、4. Nonscarring alopeciaである。この範疇の皮疹の多くは病勢を反映するため、皮疹の悪化にはステロイドを増量して全身治療を強化する。末梢循環障害に基づく皮疹（レイノー現象、凍瘡様紅斑、リベド、アクロチアノーゼ等）には循環改善剤の内服と外用が有効である。皮疹が抗リン脂質抗体症候群による場合は、抗凝固薬を併用する。DLEなどの皮膚限局性エリテマトーデスは、ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏で治療を開始する。難治例に対しては欧米ではヒドロキシクロロキンが使用されるが、本邦では残念ながら使用できない。

全身性強皮症は皮膚硬化と末梢循環障害が主な病態である。初期や炎症が強い場合はステロイドの全身投与が有効であるが、中期や後期では無効である。免疫抑制剤では、CyclophosphamideやMycophenolate mofetil (MMF) の有効性を示す報告が散見される。自験例ではMMFが有効であった。末梢循環障害の治療指針として血管拡張剤、抗血小板薬が用いられる。潰瘍にはリポ化PGE1製剤の点滴注射を行う。肢端の難治性潰瘍では肺高血圧症治療薬のエンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）とPDE5阻害薬シルデナフィル（レバチオ）が有用である（保険適応外）。難治例では幹細胞導入療法も今後期待される治療法である。

皮膚筋炎（DM）の診断には皮疹の評価が重要であり、従来特発性間質性肺炎とされていた症例の少なくとも30%は皮膚筋炎や強皮症による可能性がある。抗ARS抗体症候群の診断ではmechanic's handsに注意し、皮膚生検を積極的に行う。Amyopathic DMでは急速進行性間質性肺炎に注意する。標準治療薬はステロイド、免疫抑制剤、IVIGであるが、皮疹が主体の症例では桔梗石膏などの漢方薬も試みても良い治療法である。

シェーグレン症候群における乾皮症や皮脂欠乏性皮膚炎には保湿剤とステロイド軟膏を外用する。環状紅斑は発症に免疫的機序が示唆されるためステロイド内服が有効である。凍瘡様紅斑は循環障害が関与するため末梢循環障害改善薬を使用するが、難治例では少量のステロイド内服を考慮する。高γグロブリン血症性紫斑や結節性紅斑に対しては血液粘稠度を下げると抗凝固薬と免疫抑制薬を選択する。

膠原病の治療指針で重要なもう一つの項目は、いつ誰が患者を診るかということである。Office dermatologistと大学病院・基幹病院が、患者から見てシームレスな連携を図り、それぞれが主治医として膠原病のフォローアップに関与することが望まれる。

# 第132回例会を担当して

天野隆文

天野皮膚科医院（逗子市）

平成22年3月7日（日）、関内新井ホールにて、例会を担当させていただきました。

今回テーマを決めるにあたり、ちょっと以前の例会まで遡ったところ、膠原病関係が見当たらなかったこと、それから自分自身が大学病院を離れ、めっきり診ることが少なくなったことよりもう一度最近の治療を含め、勉強してみたい思いからの選択でした。大学の病棟チーフをしていた頃、15年ほど前になりますが、めぐり合わせだったかとも思いますが、SLE、強皮症、皮膚筋炎の重症な方がたくさん入院された時期がありました。その頃診療、診察にあたりアドバイスをいただいたのが、今回講師を引き受けてくださった衛藤光先生であり、田中住明先生でした。例会担当のお話をいただいた頃、田中先生と何年かぶりに会食する機会があり、あの頃とは治療方法もかなり違ってきているとのことで、私もすっかり浦島太郎になっていることを自覚いたしました。そういったことから今回のテーマを「膠原病～治療を中心に～」とさせていただいた次第です。

皮膚科の治療指針、内科の治療指針に意外と違いがあることから、それを対比してうまく双方で治療に生かせないものかと考えお二人の先生方にお話しいただきました。

内科的アプローチとして田中先生には皮膚科でも最近使われるようになった生物学的製剤を中心

にステロイド以外の治療薬の選択肢とその可能性につき御講演いただきました。まだ皮膚科では使用経験の少ない薬剤なのでその特性と使用方法、副作用など生の現場の声として教えていただきました。

一方、皮膚科における膠原病治療のアドバンテージはなんといっても皮疹を治療のメルクマールにできる点です。その点をとてもわかりやすく多数の貴重な臨床写真でご紹介いただき、膠原病全般という幅広いところを簡潔にわかりやすくご説明いただけました。お二人の先生にはあらためて御礼申し上げます。

開業後、重症な膠原病患者さんを診る機会の少なくなった私としても現在、大学病院、基幹病院でどのような治療が行われているのかを知ることができた貴重な時間でした。

このような大きな会の舵取りを仰せつかって不安がかなりありましたが、2年という長い期間アドバイスをいただいた木花先生をはじめとする企画委員の先生方にも感謝しております。担当してはじめて知る例会を支えて下さるたくさんの方々のご尽力にあらためて御礼申し上げます。

今後の例会にも心して参加させていただこうと思います。

# 神奈川県皮膚科医会・第133回例会 横浜市皮膚科医会・第126回例会

日 時：平成22年7月4日（日）14：00～

場 所：関内新井ホール

テーマ：ヒトの皮膚、動物の皮膚

1. 開会
2. 総会
3. 健保コーナー Q&A
4. 製品紹介 鳥居薬品株式会社
5. イントロダクション 渡辺知雄
6. 講演1 「皮膚が隔てる外と内：皮膚バリア機構の細胞生物学」  
久保亮治（慶應義塾大学皮膚科／総合医科学研究センター特別研究講師）  
座長 木花 光
7. 講演2 「動物の皮膚、ゾウについて」  
堀 浩（アジア産野生生物研究センター代表）  
座長 羽尾貴子
8. 講演3 「脊椎動物の上陸と形態変化」  
岡部正隆（東京慈恵会医科大学解剖学教室教授）  
座長 澤田俊一
9. 情報交換会

## 皮膚が隔てる外と内：皮膚バリア機構の細胞生物学

久保亮治

慶應義塾大学 皮膚科／総合医科学研究センター成臨丸プロジェクト特別研究講師

皮膚とは我々の身体の表面を覆い、身体の外と内を区切るバリアとして働く構造物である。皮膚の最外層を構成するのは重層上皮細胞のシート、すなわち表皮であり、表皮が皮膚の主なバリア機能を担っている。頭索動物・尾索動物においては、身体の表面を覆うのは単層の上皮細胞シートである。一方、現存する脊椎動物は全て重層化した上皮細胞からなる表皮を持つ。魚類・両生類においては表皮の表面は粘液により覆われている。一方、両生類以降の陸生の脊椎動物は表皮の最外層に角質層を発達させ、表皮の細胞を乾燥から守ることにより、空気中での生活を可能とした。さて、上皮細胞シートがバリアとして働く時、最も問題となるのは細胞と細胞の隙間（paracellular pathway）を物質が通り抜けてしまうことであり、この漏洩を防ぐためにタイトジャンクション（TJ）によるバリアが細胞と細胞の間をシールしている。両生類以降の脊椎動物において、TJによるバリアは角質層バリアの内側に存在している。角質層の内側にある重層上皮細胞層の外側から数えて2層目の細胞の細胞間をTJがシールし、表皮をTJバリアの外側と内側に区画化している。すなわち、我々の表皮には角質層とTJという2つのバリア構造が存在する。一方、表皮内に存在する樹状細胞（ランゲルハンス細胞）は表皮TJバリアを保ったまま樹状突

起をTJバリア外に延長し、角質層バリアを破って侵入した外来抗原を取得する機能を持つことが明らかとなった。これは、体表において角質層とTJバリア層の間の細胞間液という、外界と生体とを区切るインターフェイスの環境をサーベイランスするシステムなのではないか、と考えられる。以上のように、わずか数百ミクロンの厚さの表皮の中には、何億年も時間をかけて進化してきた精緻かつエレガントなバリアシステムが凝縮されて詰まっており、今後このバリアシステムの働きをより深く理解していきたいと考えている。

## 動物の皮膚、ゾウについて

堀 浩

アジア産野生生物研究センター代表

皮膚は体の内側の構造が外に飛び出さないように体を包み体の形（姿）を維持しているものですが、その大きな役割は50～60%からなる体の水分を保持し、乾燥から身を守ることにあります。人以外の動物でも同じ役割を持っているのですが、人と違う外敵の攻撃から身を守る鎧的働きがあります。特に外見からも鎧を着ているようなインドサイをはじめ大型草食獣の皮膚の厚さは部位によって異なりますが2 cmから5 cmにもなります。今では偶蹄（ウシ）目、奇蹄（ウマ）目、長鼻（ゾウ）目、岩狸目とされていますが、昔の分類学では有蹄類を厚皮類と反芻類に分ける事も提唱されていました。厚皮類の特徴は体毛が少なく、表面に網目状の模様が目立つことにあります。この網目模様が皮膚の弾力性をうみ、外敵からの攻撃を跳ね返す役目を持っています。またその皮膚に付随する毛、羽、鱗、甲羅なども含め外皮系として扱うこともあり、進化過程でその多様性が見られます。動物の種によって大きく異なる機能に物質の透過性があり、陸上動物では水分を通さないが水中で生活する動物は少し複雑で、特に魚類など海水性、淡水性（両生類を含め）等で一部皮膚呼吸が出来るなど複雑な機能を有しています。次いで恒温動物の皮膚が取り持つものとして熱交換機能（体温調節機能）も重要で、汗腺が発達していない動物ではウサギなどのように大きな耳に太い血管を走らせ、より多くの血液を運び体熱を外に排出するようにし、逆に体熱が冷えた場合には血管を収縮させ体外に熱を逃さないようにしています。特にゾウは体が大きく皮膚が厚いため体温の調節が難しいのですが、大きな耳の内側の皮膚は薄く、そこに太い血管を集め、団扇の様にばたばたと動かし風をおこすことで上昇した体熱を外に排出し、他の動物にはあまり発達していない汗腺が四肢の爪の付け根に発達しており、汗として外に排出しています。

# 脊椎動物の上陸と形態進化

岡部正隆

東京慈恵会医科大学 解剖学講座

魚のような形をした我々の祖先は、今から3億7千万年前の古生代デボン紀後期に、からだつきをゆっくりと変化させて上陸したと考えられている。水中から陸上へ棲息域を変化させるためには、様々な器官を進化させなければならない。例えば、重力に抵抗しながら移動するための強い四肢や体幹の構造、乾燥や摩擦に耐える強靱な皮膚、水の外で体液の恒常性を維持するための内分泌器官、空気の振動を知覚するための聴覚器などがある。鰓呼吸から肺呼吸への転換も大きな変化である。

チャールズ・ダーウィンは彼の著作『種の起源』の中で、「魚のウキブクロが我々の肺に変化したと考えるのは難しいことではない」と述べている。我々の肺は魚のウキブクロが変化したものなのだろうか。現在の有力な仮説では、ウキブクロをもつ条鰭類と我々の属する肉鰭類の共通祖先はもちろん、軟骨魚類との共通祖先においてすでに肺は存在しており、その後、軟骨魚類ではその肺を退化させ、条鰭類はこれをウキブクロに転換し、我々はいまだに肺を使っていると考えられている。では、最初の肺はどのように地球上に誕生したのだろうか。このような内臓進化の謎解きには化石は十分な情報を与えてくれない。鍵となる軟らかい内臓は化石には情報を残しにくいのである。

最初の肺はどのように形成されたのだろうか。消化管の腹側1対の含気器官が肺の原形であるとすれば、解剖学的にも、発生学的にも、その構造は鰓を作る咽頭嚢の派生物なのではないか。肺芽をつくる遺伝子カスケードの進化、鰓呼吸と肺呼吸のそれぞれを司る運動神経と筋群の関係も説明がつくのである。我々は、現存の脊椎動物の胚と、生物進化の歴史を刻んで来たゲノム情報を使って、肺がどのように獲得されたのかを調べようとしている。

本講演では、鰓をつくる分子メカニズムが、遺伝子重複をきっかけに、肺の獲得に寄与した可能性についてご紹介したい。

# 第133回例会を担当して

渡辺知雄

渡辺皮膚科クリニック（横浜市中区）

第133回神奈川県皮膚科医会は平成22年7月4日（日）に関内新井ホールで開催されました。当日は良く晴れ、近くの横浜スタジアムでは倅田來未デビュー10周年記念のコンサート（Koda Kumi Dream Music Park）も開催されるという周囲まで活気に満ちた一日でした。参加者は129名、同日、愛媛県松山で第34回小児皮膚科学会が開催されていたことを考えると大変多くのご参加をいただきました。

今回は従来のミニレクチャーを取りやめ、演者3人による講演会形式となりました。総会が予定より早く終了した事により講演会も予定より早く始まり、まず、共催の鳥居薬品株式会社からのレミッチ製品紹介、そして慶應義塾大学皮膚科の久保亮治先生による「皮膚が隔てる外と内：皮膚バリア機構の細胞生物学」のご講演からスタートしました。久保亮治先生は平成6年大阪大学医学部をご卒業後、国内留学で京都大学・月田承一郎先生のもとで基礎研究を行い、平成18年から慶應義塾大学皮膚科に入局なさった皮膚科若手ホープの一人で、平成22年度日本皮膚科学会皆見省吾記念賞を受賞なさいました。ご講演では、我々のわずか数百ミクロンの厚さの表皮に存在する角質層とタイトジャンクション（TJ）という2つのバリア構造の存在と、表皮内に存在する樹状細胞（ランゲルハンス細胞）が表皮TJバリアを保ったまま樹状突起をTJバリア外に延長し角質層バリアを破って侵入した外来抗原を認識取得する様子を共焦点レーザー電子顕微鏡による高画質画像を駆使し三次元的に判り易く示していただきました。

第2演者の堀浩先生は昭和39年麻布獣医科大

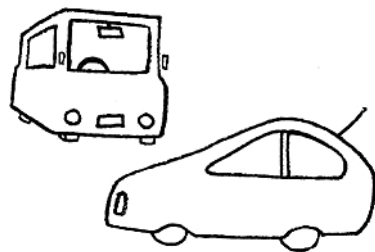
学卒業後、野毛山動物園、金沢動物園そしてズーラシアなど横浜市の動物園行政に永く携われ、現在は、タイ国政府公認NPO法人アジア産野生生物研究センター代表、那須ワールドモンキーパーク園長そして日本テレビ「天才！志村どうぶつ園」の監修をなさっている野生動物の生き字引的存在です。環境庁、タイ政府の重要なアドバイザーである堀先生には、様々な野生動物のお話を印象的な写真と共にご紹介いただきました。異分野の皮膚科医会での講演という事で少し緊張なさいていましたが、タイ国・インドネシア政府関係者を感激させたと言う、野生動物に関する特別な知識の一部をご披露いただきました。お話しいただく内容を具体的に絞ってお願いしておれば、ご出席者会員が驚くような人間と野生動物のお話が聞けたのではないかと強く反省しております。

最終演者の岡部正隆先生は平成5年東京慈恵会医科大学医学部をご卒業、医学博士取得後、平成9年から平成17年まで国立遺伝学研究所発生遺伝研究所に勤務なさいました。平成14年から平成17年までは英国のキングスカレッジロンドン発生神経生物研究センターの客員講師をなさい、平成17年に東京慈恵会医科大学医学部に戻られた後、平成19年東京慈恵会医科大学医学部解剖学講座教授に就任なさいました。平成21年10月には天皇陛下の御前でシーラカンスの解剖を行い、ニュースメディアに大きく取り上げられました。ご講演では、海から陸へ、魚から両生類そして脊椎動物へと進化していく過程で脊椎動物が肺を獲得していく進化発生プロセスを、異なる形態を持つ動物間での発生現象・形態進化の基となるゲノム配列情報に注目し最新の機器でのみ解析で

きた遺伝子情報科学の現状を目の当たりに展開してくださいました。皮膚を直接対象としたお話にはなりませんでしたが、ご自身も発表していらっしゃる、国際的な科学雑誌「nature」レベルの内容を岡部先生らしく大変わかりやすくお話し頂き、このような切り口で皮膚の進化発生プロセス

が解明されるのも見たいと感じられるご講演でした。

今回、この例会の担当幹事として終始サポートしていただいた神奈川県皮膚科医会・企画委員会の先生方と、鳥居薬品株式会社にこの場をお借りして深謝申し上げます。





## 神奈川県皮膚科医会・第134回例会

日時：平成22年12月5日（日）14：00～

場所：関内新井ホール

テーマ：薬疹

1. 開会
2. 医会報告
3. 健保コーナー Q&A
4. 製品紹介 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 「レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）」  
川嶋乃里子（かわしま神経内科クリニック院長）  
座長 小林誠一郎
6. イントロダクション 松井 潔
7. 講演1 「多彩な薬疹の世界—稀な薬疹、新しい薬疹—」  
相原道子（横浜市立大学医学部附属病院 皮膚科教授）  
座長 武沼永治
8. 講演2 「薬剤性過敏症候群（DIHS）」  
橋本公二（愛媛大学医学部皮膚科教授）  
座長 松井 潔
9. 情報交換会

### 多彩な薬疹の世界—稀な薬疹、新しい薬疹—

相原道子

横浜市立大学附属病院皮膚科教授

薬疹は皮膚科医が日常診療でしばしば経験する疾患ですが、その大部分は抗菌薬を初めとする使用頻度の高い薬剤による紅斑丘疹型、多形紅斑型、蕁麻疹型、光線過敏症型といった薬疹です。しかし、稀ではあるものの思いもかけない原因薬剤と臨床型の組み合わせに遭遇することがあります。

第一世代の抗ヒスタミン薬ではヒドロキシジンによる光線過敏症型、固定薬疹、膿疱型が報告されています。第二世代ではオキサトミドによる細胞障害型の薬疹（固定薬疹、扁平苔癬型、Stevens-Johnson型/TEN）やメキタジンによる光線過敏症型が知られています。ごく稀には蕁麻疹型がみられ、これはピペリジン骨格やピペラジン骨格をもつ薬剤で多くみられます。難治性蕁麻疹の原因のひとつとして、治療薬による蕁麻疹も念頭に置く必要があります。

アスピリン不耐症（NSAIDs不耐症）による蕁麻疹型薬疹では、COX-1阻害作用を有する薬剤によるとされていますが、頻度は低いものの安全とされる選択的COX-2阻害薬でも蕁麻疹の発症はみられます。

アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬による血管性浮腫はブラジキニンの組織濃度増加による血管透過性亢進により生じます。稀ではあるものの急速な浮腫による気道閉塞

を生じることがあり、緊急の気管切開が必要となります。ACE阻害薬で血管性浮腫を生じた患者さんはアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）でも程度は軽いものの血管浮腫を生じることがあり、薬剤変更後も注意が必要です。

わが国の重症薬疹の実態の把握のために、厚生労働科学研究（橋本班）により Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の実態調査（2005-2007年）が施行されました。その結果、原因薬剤と発症時期との関係を見ると、2週間以内に投与開始されたアロプリノール、抗菌薬（フロモックス<sup>®</sup>他）、NSAIDs（ロキソプロフェン他）、感冒薬（アセトアミノフェン他）、それ以降に投与開始された薬剤では抗てんかん薬（カルバマゼピン他）のほか、あまり原因薬として認識されていない消化器疾患治療薬（オメプラゾール他）や循環器治療薬が多くを占めていました。

この他にも TNF- $\alpha$  阻害薬や分子標的治療薬などの抗悪性腫瘍薬など、新しい薬剤の薬疹が増加し、皮膚科医の果たす役割もますます重要となるものと思われます。

## レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）

川嶋乃里子

かわしま神経内科クリニック 院長

レストレスレッグス症候群（以下RLS）は、1945年Ekbomが初めてこの名称を使った疾患で、罹患率は人種差があり、女性に多く、日本人では4-5%、欧米では8-10%である。RLSの臨床診断は、①知覚異常または不快感の関連した四肢を動かしたい衝動②安静で増悪③運動で改善④夕方から夜間に悪化の4項目をすべて満たすことによってされる。周期性四肢運動、遺伝歴、ドーパミン作動薬治療が奏功することはより診断を支持する。知覚異常について、患者により様々な表現が使われ、注意が必要である。RLSは一次性と二次性に分けられ、一次性RLSは、①ドーパミン作動性神経の機能低下②鉄代謝異常③遺伝的素因が関与して発症すると考えられている。治療は、非薬物治療（運動、カフェイン・アルコール過剰摂取を避ける等）と薬物療法（鉄剤、ドーパミン・アゴニストなど）があり、至適量のドーパミン・アゴニストを投与することが重要である。

# 第134回例会を担当して

松井 潔

松井ヒフ科医院（藤沢市）

武沼先生他藤沢の皮膚科の先生方より藤沢市皮膚科医会会長を拝命し初めての例会開催となり、まずはテーマ選びに悩みました。最初は私が在宅医療を積極的にやっており、最近水疱性類天疱瘡が増えている感覚がありましたので、高齢者の皮膚疾患をテーマにしようか？と思いましたが、演者に適当な先生が思い浮かばず断念致しました。その後、私が最後に赴任した市立宇和島病院（愛媛県宇和島市）で経験したTEN型薬疹の症例を思い出し、最近例会で薬疹が取り上げられていないこともあり、薬疹をテーマにしようと決めまし

た。ちょうど私の出身校（愛媛大学）の橋本教授が退職されることになり、教授の業績にDIHS（薬剤性過敏症候群）がありよい機会をあたえられたと考え決定いたしました。教授に連絡を取ったところ快諾され、もう一人の演者に相原先生を推薦され、例会の大黒柱ができあがりました。

あともう1つのテーマとして、藤沢市で在宅医療を積極的にされておられる、神経内科の川嶋先生がご専門の「むずむず脚症候群」に決めました。

あとは企画委員会、幹事会で揉まれて何とか当日を迎えることができました。

