

神奈川県皮膚科医会第168回例会 第16回県央皮膚科医会例会

日 時：2023年3月5日（日）14時～

会 場：関内新井ホール

テーマ：基礎から見つめなおすHPV

1. 開会
 2. 医会報告
 3. 健保コーナー Q&A
 4. 教育講演「アトピー性皮膚炎の全身療法について ～ JAK 阻害剤を中心に～」
戸倉新樹（中東遠総合医療センター皮膚科・皮膚腫瘍科）
座長：矢口 厚（大和市）
 5. イントロダクション
三井純雪（座間総合病院）
 6. 特別講演「HPVのがん化機構」
北里英郎（一般財団法人学びやの里 北里柴三郎記念館館長・北里大学名誉教授）
座長：三井純雪（座間総合病院）
- 情報交換会

アトピー性皮膚炎の全身療法について～JAK 阻害剤を中心に～

戸倉新樹

中東遠総合医療センター皮膚科・皮膚腫瘍科

アトピー性皮膚炎（AD）の病態への考え方は、1980年代の食事制限を中心とする皮膚科・小児科論争時代、1990年代のバリア異常・免疫異常論争時代、2006年から始まるフィラグリン時代、2010年代後半からのポストフィラグリン時代とサブタイプへの解析と変遷した。通常のADであるバリア障害を示し、蛋白質抗原に反応する外因性ADと、バリア障害が顕著ではなく金属アレルギーを伴いやすい内因性ADとに分けることは、治療上重要である。

外因性ADはタイプ2サイトカインを導き、内因性AD（アジア型ADと重なる可能性あり）はそれに加えてインターフェロン（IFN）- γ やIL-22が導く。タイプ2サイトカインであるIL-4（JAK1, JAK2, JAK3, TYK2）、IL-13（JAK1, JAK2, TYK2）、IL-31（JAK1, JAK2）は、（ ）内のJAKをシグナル伝達に用いる。JAKの中でJAK1は強くAD発現に関わっていることがJAK1機能獲得型変異の研究から示されている。生物学的製剤である抗IL-4／IL-13受容体抗体、抗IL-31受容体抗体、抗IL-13抗体は、通常型である外因性ADの治療に適する。

一方、JAK阻害薬は主にJAK1を阻害するウパダシチニブ、アプロシチニブ、主にJAK1、2を阻害するバリシチニブが上市されている。JAK1はIFN- α ／ β 、IFN- γ 、IL-22のシグナルにも介在するため、JAK1阻害薬はこうしたサイトカインの働きを抑制する。

つまりJAK阻害薬はサブタイプによらず幅広くADに対して治療効果を示すことが想定される。EASI16以上の重症患者には、まず外用薬をしっかり塗布しているかを見極め、塗布していても重症度が高くコントロールがついていない場合は、JAK阻害薬も治療上重要な選択肢となる。

HPVのがん化機構

北里英郎

一般財団法人学びやの里 北里柴三郎記念館館長・北里大学名誉教授

HPVは、基底細胞に感染し角質層に分化する間に、初期遺伝子、後期遺伝子を順に転写し、子ウイルス粒子を放出すると考えられているが、一部のHPVは、潜伏・持続的に感染し、免疫機構から逃れ、High risk型のHPV16などは、Bowenがんや子宮頸がんの原因となると考えられている。HPVのoncoproteins（発がん蛋白）は、近年の研究により従来のE6、E7に加えてE5の3つの蛋白であると考えられている。HPVのがん化機構の概略は、感染→免疫機構からの回避→セルサイクルの活性化と不死化→アポトーシスの抑制→分化の抑制、Epigenic reprogramming, Genome instabilityなどの過程を経ると考えられている。

3つの蛋白の主な役割は以下の通りである（太字はHigh risk型HPVのみに存在する機能である）。

免疫機構からの回避	E5・E6・E7（自然免疫）、E5（細胞性免疫）
セルサイクルの活性化	E5（p21・p27の抑制、シグナル伝達の異常）、E6（シグナル伝達の異常）、E7（Rbの不活化と分解、p21・p27の抑制、CycA・Eなどの活性化）
細胞の不死化	E6（テロメラーゼの活性化）
アポトーシスの抑制	E5（関連蛋白の阻害）、E6（関連蛋白の阻害と p53の分解 ）
分化の抑制	E5（KGFRの阻害）、E7（TGF- β などの阻害）
Epigenic reprogramming （宿主細胞DNAのメチル化、ヒストンの修飾など）	E6・E7（DNMT 1の活性化など）
Genome instability	E7（ γ -tubulinなどの活性化）

参考文献

Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL and Macdonald A. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathway targeted on the road to transformation. J Gen Virol 102:001540 doi10.1099/jgv.0.001540

また、子宮頸がんでは、70%以上でHPVが宿主染色体に組み込まれて、E6／E7 Eの転写調節因子であるE2を失いE6／E7が高発現することが、High risk HPVsの特徴として考

えられてきたが、宿主染色体外（Episomal）に存在する HPV が Epigenic reprogramming に合わさるとがん化に関与しうることも明らかになってきた（Mellin H, Dahlgren L, et al. Human papillomavirus is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. Int J Cancer. 2002 Nov 10;102 (2) :152-8. doi:10.1002/ijc.10669）。

今後のさらなる研究にて、HPV の life cycle が解明され皮膚科・婦人科領域での治療に役立つことを願っております。



第168回例会を担当して

三井純雪

聖路加国際病院皮膚科

第168回例会は2023年3月5日に関内新井ホールでハイブリッド開催され、会場参加、Web参加ともに多数の参加者を迎えられ、盛況のうちに終えることができました。コロナ禍でしばらくWebでの開催にとどまっておりましたが、久方ぶりに会場の椅子が人で埋まるのを見ることができ、ようやく以前の神奈川県皮膚科医会例会らしい雰囲気が戻ってまいりました。油断すると牙をむくCovid感染症ですので、まだまだ懇親会は難しいと判断しましたが、今後少しずつ元に戻っていくと感じています。

この例会を担当するにあたり、当時は座間総合病院にて2人体制で忙しく働いておりました。何分担当をするのは初めてのことでしたので、わからないことだらけでしたが、先輩方の実績を参考に少しずつ何をテーマにしたいかを考えていきました。

そこで、教育講演は中東遠総合医療センター皮膚科・皮膚腫瘍科の戸倉新樹先生に「アトピー性皮膚炎の全身療法について ～ JAK 阻害剤を中心に～」の演題でお願いいたしました。戸倉先生は皮膚免疫学の第一人者であり、免疫ときってもきれない皮膚疾患を基礎から俯瞰することによって、その疾患の成り立ちを数多く解明してこられました。今までのご自身の研究、診療から導かれる理論的なアプローチに、皆さま大変興味を持っていただいたと思います。アトピーの分野での免疫学の発展は、そのまま治療に活かされることになり、患者さんのQOLを著しく上げることができました。この分野の理解により、アトピーの患者さんに経験だけではなく理論的に治療を選択できるようになったのは大きな進歩と感じています。

また特別講演は一般財団法人学びやの里 北里柴三郎記念館館長、北里大学名誉教授の北里英郎先生に「HPVのがん化機構」の演題でお願いいたしました。北里先生は北里大学医学部微生物学教室を経て医療衛生学部微生物学教室教授になられ、医療衛生学部長という重責をこなされ、2023年より現職に就かれております。とくにウイルス学をご専門として、皮膚疾患になじみの深いヒト乳頭腫ウイルスについて、ウイルスとは何かから始まり、HPVがどのように発がんに関与していくのか、最近の話題であるエピジェネティクスに関係する機構までご講演いただきました。尋常性疣贅にてこずるくらいならまだよいのですが、子宮頸がんのみならず皮膚がん発症にまで関与するその発がん性は人生を大きく左右する問題であります。直接診療するわけではありませんが、併診で子宮頸がんの若い患者さんが亡くなるのを見るのはつらい経験の一つでした。HPVワクチン普及の機運が再度高まる中、ウイルス学の重要性がさらに認識されたと思います。

今回の例会を敢行するにあたり、会長の川口先生、幹事長の畑先生に大変お世話になりました。またWebおよび会場の運営、連絡業務などでお世話になった共催メーカーのアッヴィ合同会社担当者様にお礼申し上げます。

神奈川県皮膚科医会総会・第169回例会 第165回横浜市皮膚科医会例会 第9回日本臨床皮膚科医会神奈川県支部総会

日時：2023年7月2日（日）14時～

会場：関内新井ホール・ハイブリッド開催

テーマ：皮膚感染症

1. 開会
2. 総会
3. 健保コーナー Q&A
4. イントロダクション 三上万理子（横浜西口菅原皮膚科）
5. 特別講演1「実臨床におけるネイリンの有用性 ―再投与に関する多施設共同臨床研究結果も含めて―」
仲 弥（仲皮フ科クリニック院長）
座長：畑 康樹（横浜市）
6. 特別講演2「皮膚感染症において変貌するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）
―本邦における流行株の変遷と最新の特徴―」
中南秀将（東京薬科大学薬学部医療薬学科臨床微生物学教授）
座長：三上万理子（横浜市）

実臨床におけるネイリンの有用性 ―再投与に関する多施設共同臨床研究結果も含めて―

仲 弥

仲皮フ科クリニック院長

爪白癬の完治には適切な治療薬を選択する必要がある。経口爪白癬治療薬のホスラブコナゾール（ネイリン）が2018年に上市されてからまもなく5年が経つが、この間実臨床において本薬は多くの爪白癬患者に使用され、国内第Ⅲ相臨床試験で除外されていたような症例に対する有効性や安全性についても数多くの知見が得られている。

本講演では、自験360例や多機関後ろ向き観察研究における350例の治療成績を始め、関連する既報告をレビューするとともに、実臨床におけるネイリンの有用性につき次の5つの観点から検討する。①後期高齢者における有用性・安全性、②難治とされる病型の爪白癬に対する有用性、③他の爪疾患に併発する爪白癬に対する有用性とその治癒判定、④ネイリン無効例・再発例における対処法、⑤軽症爪白癬に対するネイリンの有用性。

ネイリン12週投与では治癒に至らない症例も存在することから、より高い治癒率を達成する手段の一つとして、ネイリンの再投与が考えられるが、その時期や改善度などについて定まった基準はない。そこで多施設共同、非盲検、無作為化3群間比較試験を行い、再投与の有用性につき検討した。治療開始24週の混濁比減少率55%以上の症例（X群116例）はその

まま無治療で経過観察とし、混濁比減少率55%未満の症例のうちA群71例はそのまま無治療で経過観察、B群75例はネイリン12週の追加投与をした。3群とも72週まで定期的に観察した結果、X群、A群、B群の完全治癒率はそれぞれ73.3%、29.6%、46.7%で、追加投与したB群では追加投与しなかったA群に比べて有意に高い完全治癒率が得られた。追加投与による重篤な副作用はなく、ネイリン追加投与の有用性と安全性が示されるとともに、24週後の混濁比の減少率が追加治療の要否の指標となりうることが示された。

皮膚感染症において変貌するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA) —本邦における流行株の変遷と最新の特徴—

中南秀将

東京薬科大学薬学部医療薬学科臨床微生物学教授

黄色ブドウ球菌は、約3割のヒトの鼻腔内に生息する常在菌の一つである。その一方で、皮膚感染症などの起原因菌としても知られている。特に、薬剤耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* : MRSA）による感染症は治療に難渋することが多い。従来の院内型MRSAは、抗菌薬の使用頻度が高い病院内で誕生したため多剤高度耐性を示すが、易感染性宿主を中心に感染するため比較的病原性が低い。一方、市中型MRSAは、市中で発生するため抗菌薬の感受性は比較的高いが、健康なヒトにも感染するため病原性が高い。市中型MRSAのうち、白血球溶解毒素（Panton-Valentine Leukocidin : PVL）を産生する菌株は、健康なヒトに対しても皮膚軟部組織感染症、壊死性肺炎、敗血症などの重篤な疾患を起こすため、強毒型MRSAと呼ばれている。特に、米国で出現したUSA300 cloneと呼ばれるPVL陽性MRSAは、強毒型MRSAの流行株として知られている。2010年以前、PVL陽性MRSAの流行は本邦では認められなかった。しかし近年、PVL陽性MRSAによる皮膚感染症患者が急増し、我々の元に多くの解析依頼が寄せられている。

本講演では、薬剤耐性（AMR）を理解する上で必要となる、微生物・抗菌薬・薬剤耐性菌の基本的な性質を解説する。また、2021年から2022年に横浜市皮膚科医会と実施した、皮膚感染症患者由来MRSAのサーベイランスで得られたデータを紹介する。さらに、これまでに我々が解析してきたMRSAのデータを中心に、皮膚感染症患者から分離される強毒型MRSAの特徴について最新の情報を提供する。

第169回例会を担当して

三上万理子

第169回神奈川県皮膚科医会例会で初めて担当幹事を務めさせていただきました。横浜市立大学皮膚科教室に入局させていただいた時に、現、神奈川県皮膚科医会会長の川口博史先生から横浜市で皮膚科医として成長していく上で、横浜市皮膚科医会と神奈川県皮膚科医会は非常に勉強になるから是非にとご紹介を受け、20年お世話になっています。

ともに学術講演会は非常に勉強になり、毎回楽しみに参加させていただいて参りました。しかしながら、幹事のお役目を頂戴してから、いかに企画委員、常任幹事の先生方が多くの時間を割き準備をされ、演題が選出されて学術講演会が運営されているのかを知りました。昨今では、感染症による活動制限を逆手に取りWebという新しい技術を駆使し、各学会、メーカー主催の勉強会など多くの学びの場を得られるようになりました。たとえ会場が遠方であってもボタン一つでPCからトップランナーの先生のご講演を拝聴できる、こんなすごい時代になると誰が想像していたでしょうか。しかしその一方で、face to faceで話をして交流をとる機会が減ってしまい、人と人の繋がりが希薄になっている側面もあり寂しさも感じておりました。そのような中で、この横浜市皮膚科医会、神奈川県皮膚科医会合同の学術講演会は年1回の大きなイベントであり、ハイブリットという形ではありましたが、現地に演者の先生をお招きして関内新井ホールで開催することができ、現地63名、Web87名と多くの先生にご参加いただきました。このような素晴らしい会の担当幹事を無事務めあげることができ、安堵とともに喜びで満たされております。

さて今回のご講演ですが、「皮膚感染症」をテーマをお願いをいたしました。まず特別講演1として仲皮フ科クリニック院長の仲弥先生に「実臨床におけるネイリンの有用性 一再投与に関する多施設共同臨床研究結果も含めて」として、爪白癬のスタンダード治療となったホスラブコナゾールについて、詳細なデータをお示しいただき非常に貴重なご講演をしていただきました。新しい皮膚真菌症診療ガイドライン2019では、爪白癬の適応を有する治療薬のうち、外用薬2剤は推奨度Bに留められ、完全治癒率の高い経口薬3剤が推奨度Aに位置付けられ、一層内服薬の存在が重要視される時代になってきました。ホスラブコナゾール内服では酵素誘導に伴うγ GTP上昇が副作用として認められるものの肝機能障害例は少なく、75歳以上の高齢者でも使用可能であることや著明に肥厚する例、近位爪廓から病変が生じる例、dermatophytomaを伴う例など通常難治と思われる症例における優れた効果をご供覧いただき、爪白癬治療において可能な限り完全治癒率の高い抗真菌薬を選択することが重要となることを教えていただきました。

続きまして、特別講演2といたしまして、「皮膚感染症において変貌するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）—本邦における流行株の変遷と最新の特徴—」として薬剤耐性一般とMRSAについて東京薬科大学薬学部臨床微生物学教室の中南秀将先生にご講演を頂戴いたしました。中南先生は皮膚MRSA感染症やざ瘡の分野で日本各地の皮膚科医からの解析を引き受けてくださり、同教室には野口雅久名誉教授の時代から非常に長い年月、私ども皮膚科医はお世話になって参りました。野口名誉教授には可愛がっていただいていたにもかかわらず、私個人は教室について詳しくは存じ上げておりませんでした。2020年頃から急に難治性の癰の症例が当院で増加傾向となり、横浜市の松村先生から中南教授をご紹介いただき、直接解析をお願いすることになりました。ご指導を受けていく中でCA-MRSAの研究に惹かれ、ついには

教室非常勤研究員としてお世話になりました、中南教授のご指導でJournal of Dermatologyに2篇投稿させていただくことができました。そして横浜市皮膚科医会前会長の増田智栄子先生のご指導の元、医会の先生方にご協力いただき、東京薬科大学と共同で横浜市内のPVL関連皮膚感染症のサーベイランスを行わせていただくことができました。このようなご縁を頂戴でき、とても恵まれていることに本当に感謝しており、是非、中南教授をご紹介いたしたく今回お招きした次第でございます。ご講演は非常に有意義で、今後の直接の臨床現場で役に立つ抗菌薬の選択や白血球破壊毒素であるPVLやMRSA遺伝子変異など大変勉強になる内容を頂戴いたしました。本当にありがとうございました。

最後になりますがご指導くださいました企画委員の先生方、常任幹事の先生方、共催いただきました佐藤製薬株式会社の関係者の皆さまに深く御礼申し上げます。



神奈川県皮膚科医会第170回例会 茅ヶ崎医師会皮膚科部会講演会

日 時：2023年12月3日（日）14時～

会 場：関内新井ホール

テーマ：爪疾患 温故知新

1. 開会
2. 医会報告
3. 健保コーナー Q&A
4. 教育講演「乾癬治療におけるドボベツト[®]フォームの位置付け」
安藝良一（北里大学医学部皮膚科学診療准教授）
座長：掛水夏恵（茅ヶ崎市）
5. イントロダクション
眞鍋泰明（茅ヶ崎市）
6. 特別講演「爪疾患 温故知新」
東 禹彦（東皮フ科医院名誉院長）
座長：眞鍋泰明（茅ヶ崎市）
7. 情報交換会

乾癬治療におけるドボベツト[®]フォームの位置付け

安藝良一

北里大学医学部皮膚科学診療准教授

1. 乾癬治療における外用療法の位置付け（本邦・海外）

乾癬治療のピラミッド計画¹⁾において外用療法はピラミッドの最下部にあり、上に位置するあらゆる治療と同時コンビネーションが可能であり、最大の適応を有する治療であると述べられている。米国および英国のガイドライン^{2) 3)}でも乾癬治療における外用療法は高い推奨度が記載されている。

2. ドボベツト[®]フォームについて

外用薬開発の歴史は古く、エジプトのパピルスにも多くの記載が残されており⁴⁾、現在も脈々と続く進化は人類の英知の結晶である。その過程で活性型ビタミンD3・ステロイド外用では初めてのフォーム製剤が我が国では2021年に承認された。本講演では製剤の特性や文献的考察を行う。

3. 乾癬治療におけるドボベツト[®]の位置付け

どのような患者さんにドボベツト[®]フォームを用いるとよいかは乾癬患者さんの治療に日々奮闘されている先生方の知りたいところであろう。本講演ではドボベツト[®]フォームの単独療法・非バイオ療法との併用療法・バイオ治療との併用療法について文献⁵⁾をもとに考察を行っていく。さらには皮疹部位を考慮した外用選択についても述べる。

4. 状況に応じた使用例

本講演では①体幹など範囲が広い場合 ②複数の基剤を使い分けていた場合 ③分子標的薬導入の前段階 ④手爪病変 ⑤内服薬との併用 ⑥バイオとの併用について実際の臨床を示して解説する。

5. ドボベツト[®]フォームの使用方法

ドボベツト[®]フォームは新たな剤型であり、多くの先生方が十分な使用経験をお持ちとは限らない。実際の製剤と患者さんへの説明資材を供覧し、患者さんにご協力いただいた実際の使用例を臨床写真および動画を用いて説明していく。

- 1) 飯塚 一, Visual Dermatology, 2017
- 2) J AM ACAD DERMATOL VOLUME 84, NUMBER 2, 2021
- 3) Guidelines for the Management of Psoriasis in Primary Care Version 1.2 – November 2020
- 4) 西岡清 皮膚病診療44 (11) 954-958 2023
- 5) Roland Aschoff et al. Dermatol Ther. 11:1791-1804, 2021

爪疾患 温故知新

東 禹彦

東皮フ科医院名誉院長

爪甲の役割は指趾先端を保護し、指趾の形を整える役割がある。爪甲を指趾先端より短く切るのは指先の皮膚に障害を生じる。また、爪甲側縁を短く切ると、爪甲は扁平化し、匙状化する。趾爪では陥入爪にもなる。手足とも、爪甲は指趾先端よりも長く、直線に切り、角を少し丸くするのが良いと考えている。

陥入爪の治療としては、軽症例に対しては短く切られた側縁の爪甲下に、少量の酒精綿を挿入するのが有効である。同時に肉芽にステロイド軟膏の外用と抗菌剤の内服を行う。重症例に対してはアクリル人工爪の装着やガター法が良い。爪母外側の切除や腐食法は後に醜形を生じるので禁忌である。巻き爪の治療法には多くの方法がある。爪甲遠位部のみが矯正されることが多い。VHO法はかなり良い方法である。アクリル人工爪の装着は有効である。爪甲が硬く、彎曲が強いあるいは爪甲の発育方向が曲がっている場合には、抜爪すると正常爪が再生し治癒する。ただし、抜爪後には趾先端が押し上げられないように、日中は趾先端を下方向に非伸縮性テープで牽引する必要がある（1年間）。爪甲が二重、三重となる多重爪は靴を正しく履くように指導し、テープ固定を行う。爪甲鉤彎症は治療法がないとして、爪甲を削って扁平化する方法がよく行われている。原因は趾先端の隆起にあり、その結果爪甲の伸長が妨害され、爪甲側縁と側爪郭皮膚との繋がりがなくなり、爪甲剝離の状態になる。抜爪し、非伸縮性テープで先端の隆起部を下方に押し下げれば正常爪が再生し8割位は治癒する。隆起部が十分に下がらない場合は末節骨を削って平坦化すれば治癒する。Retronychia（後爪郭部爪刺し）は外傷後に生じ、後爪郭部の炎症が継続する。抜爪すれば正常爪が再生する。全ての爪に同じ変形を同時に生じる原因不明の20爪異常栄養症は組織学的には爪母炎である。治療としてはシクロスポリンの内服が有効で、1日300mg位から開始し、正常爪になれば減量するとよい。

第170回例会を担当して

眞鍋泰明

茅ヶ崎はまかぜ皮膚科

第170回例会は2023年12月3日に関内新井ホールでハイブリッド開催され、現地参加63名、Web参加111名でした。多くの先生方にご参加いただき感謝しております。

教育講演では安藝良一先生から「乾癬治療におけるドボベット[®]フォームの位置付け」というタイトルでご講演いただき、乾癬の外用療法に関して大変わかりやすく説明していただき勉強になりました。また、特別講演では爪疾患治療のレジェンドである東禹彦先生から「爪疾患 温故知新」というタイトルでご講演をいただきました。ご講演の中で特に、爪甲が硬く彎曲が強いあるいは爪甲の発育方向が曲がっている場合には、抜爪すると正常爪が再生し治癒するという、先生のご経験に基づいた治療法を拝聴し、目から鱗が落ちる思いでした。

今回爪疾患をテーマに選んだのは、私が東海大学勤務時代に爪疾患専門外来を担当していたこともありましたが、昨今増加傾向にある民間施設（調べ得た限り神奈川県に98施設）における爪施術に関して、調査し報告したかったからです。そもそも国家資格を持たない施術者が異常のある爪に対して、爪切りや巻き爪治療を行ってよいのかについて、医師法17条に照らして検証いたしました。結果としては民間施設での爪施術は皮膚科医の管理のもとでは明らかな違法性がないという結論を得ることができました。そして今後は、民間施設に対する何らかの評価基準を設定していく必要があると考えました。

このような貴重な機会をいただき、ご指導していただいた川口博史会長、畑康樹幹事長、共催いただいた協和キリン株式会社様に深謝いたします。

