

## 皮膚科学講座

教授：中川 秀己	アトピー性皮膚炎, 乾癬, 色素異常症
教授：上出 良一	光線過敏症, アトピー性皮膚炎, 皮膚悪性腫瘍
教授：本田まりこ	皮膚ウイルス感染症 (ヘルペスウイルス感染症, ヒト乳頭腫ウイルス), 性感染症
助教授：石地 尚興	皮膚リンパ腫, ヒト乳頭腫ウイルス感染症, 皮膚アレルギー学
講師：太田 有史	神経線維腫症
講師：竹内 常道	光皮膚科学
講師：川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症

### 研究概要

#### I. 神経線維腫症

2006年4月からの1年間で99名の新患を登録し, その内訳はNF1 82例, mosaic NF1 9例, Schwannomatosis 2例, NF1 疑診例5例, NF2 疑診例1例であった。

基礎研究は, 昨年度からのNF1患者における痒みに対する塩酸エピナスチンによる治療効果を視覚的アナログ尺度 (visual analog scale: VAS) にて評価, 更に患者血中, 尿中および神経線維腫組織中のヒスタミン, サブスタンス P, トリプターゼ, NGFの推移について結果を解析中である。

また臨床的にNF1に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) は予後不良であり, 完全切除が最も有効な治療であることから, NF1患者ではMPNSTを早期発見することが重要である。画像診断ではMRI, 核医学が有用とされていたが, 近年, 欧米ではFDG-PETが“神経線維腫の悪性転化の早期診断に非常に有用である”と相次いで報告されている。そこで疼痛を伴う深部腫瘍を認めMPNSTの発生が疑われるがMRI, 核医学検査では悪性所見を認めないNF1患者3例に対しFDG-PET検査を行い, 1例においてMPNSTを早期に発見, 切除した。今後の慎重な経過観察, 症例の蓄積を要するが, FDG-PETは欧米では高感度・非侵襲性の検査として高く評価されており, MPNSTに試みるべき検査法であると考えられた。

#### II. ヘルペスウイルス感染症

性器ヘルペスは感染症サーベイランスによると近

年急激に増加している。性器ヘルペスを含む性行為感染症の診断法は血清抗体価, 抗原の検出, PCRなど様々な方法があるものの, その特異性, 感度が問題となることが多い。更に, 臨床の現場においては迅速な診断が必要となることも少なくない。我々は, 新たな核酸増幅法であるLAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法による病原検出を試みてみた。この方法は標的DNA 6カ所の領域に対する4つのプライマーを用いるため, 特異性が高く, その反応は65°C付近の等温で進行する。従来のPCR法に比べ, 増幅産物が多いため, 30-60分で可視下でも増幅の有無が確認できるという特徴を有する。今回, 20名の帯状疱疹, 2名の水痘の水疱・膿疱, 単純ヘルペスまたは単純ヘルペスが疑われた33名の口唇・外陰部の拭い液, 痂皮を検体とした。その結果, その特異性, 感度を実証することができ, その迅速性, 簡便性は十分に評価に耐えうるものであった。今後, LAMP法は性行為感染症のみならず, その他の感染症においても病原体の検出法として応用できるものと考えられる。

帯状疱疹に関しては帯状疱疹後神経痛に対する新しい治療法を試みている。

#### III. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて, 人乳頭腫ウイルス感染症の治療を行った。主なものは尋常性疣贅であり, 一般的な液体窒素凍結療法に加え, 難治例では活性型ビタミンD3軟膏と50%サリチル酸絆創膏の連携療法とSADBEによる接触免疫療法も施行し, 治療効果を挙げる事ができた。尖圭コンジローマに対しては, 人乳頭腫ウイルスのDNAをPCRで調べるとともに, 治療は液体窒素凍結療法, ポドフィリン塗布, 重症例にはCO<sub>2</sub>レーザー照射を行った。現在, 尖圭コンジローマには欧米において5%イミキモドクリームが使用されており, この薬剤の臨床試験も行う予定である。

#### IV. 光線過敏症

光線過敏症専門外来では1983年以降, 種々の光線過敏症患者1,000名以上の診断, 治療を行っている。最近開設したスキンケア外来を利用して, ナローバンドUVB照射で日光蕁麻疹の耐性誘導を試みたところ蕁麻疹が生じにくくなり, 患者のQOL向上が認められた。まれな光線過敏症であるRothmund-Thomson症候群の2例を経験し詳細を報告した。最近, 光線過敏症状を訴えて受診する患者の中に, 多くの思いこみである例が増えており, 心身医学的

観点も含め検討する必要があると思われた。紫外線の有害性（光老化，光発癌）についてインターネット，新聞，雑誌，市民公開講座などを通じて一般への啓発を行うと共に，紫外線防御に必須であるサンスクリーン剤の使用上の注意点について詳細な解説を行った。

## V. パッチテスト

本年度も各種の薬疹，接触皮膚炎，口腔粘膜の扁平苔癬の原因薬剤，物質のパッチテストを積極的に施行した。

## VI. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎には Th2 に偏りがちなアレルギーの問題，フィラグリン遺伝子の多型などによるバリア機能異常，痒みと搔破の“itch scratch cycle”，精神的ストレスなどの心理社会的側面といろいろな問題が関与している。従ってアトピー性皮膚炎患者ならびに小児患者の保護者の生活の質（QOL）を向上させるには多方面からのアプローチが必要になる。当科では EBM に則った適正な薬物療法の選択と外用・内服療法を中心に，詳細な問診と患者さんに応じた心身学的アプローチを加えた全人的な治療を行っている。また，体験学習の場であるスキンケアレッスンや教育指導を兼ねた入院治療も積極的に行っている。このような試みはアンケート調査では高い評価が得られているが，今後は患者の QOL 向上に役立っているかどうか，質問表を用いて客観的に評価していく予定である。また，新しい治療薬の開発として成人アトピー性皮膚炎に対する NF- $\kappa$ B デコイ軟膏の臨床試験を行い，現在その結果を解析中である。

アトピー性皮膚炎に対する心身医学的治療の一環として，患者教育を目的とした講義と，患者によるグループ治療を行う「アトピー性皮膚炎フォーラム」を毎月開催している (<http://atopy.com>)。毎回 10 人前後の患者，家族が参加し，活発な意見交換が交わされている。また，小児患者の保護者の QOL を評価する指標を小児科と共同で開発した。

## VII. 乾癬

乾癬治療の選択肢が増えつつあり，内服療法としてシクロスポリン MEPC，エトレチネートがあり，さらに紫外線療法や外用療法としてステロイド外用剤と活性型ビタミン D3 製剤を用いている。スキンケア外来では全身照射型の Narrow-band UVB を設置し，現在，積極的に光線療法を行っている。

治療法の選択には疾患の重症度に加え，患者の QOL の障害度，治療満足度を考慮することが重要である。そのために我々が作成した乾癬特異的 QOL の評価尺度である Psoriasis Disability Index の日本語版を応用し，患者 QOL の向上に役立っている。また，乾癬患者に多いとされるメタボリック諸侯群の詳しい解析を実施中である。

また，乾癬患者を対象として年に 2 回，東京地区乾癬学習懇談会を開催している。

効果の高いと考えられる生物学的製剤である完全ヒト型化およびキメラ型の TNF- $\alpha$  抗体の臨床試験を実施している。

## VIII. 皮膚悪性腫瘍

皮膚悪性腫瘍の手術および術前・術後管理（化学療法を含む）を総合的に行った。皮膚悪性腫瘍の内容は悪性黒色腫，乳房外 Paget 病，有棘細胞癌，基底細胞癌などである。その他，皮膚 T 細胞性リンパ腫の生物学的製剤，電子線，PUVA 療法による治療も行った。

皮膚悪性黒色腫患者には積極的にセンチネル・リンパ節同定と結果に基づくリンパ節廓清を行っている。

## IX. レーザー治療

Q-スイッチルビーレーザーは太田母斑，日光黒子，雀卵斑，老人性色素斑に対しては治療成績が良かった。日光黒子，老人性色素斑ではほとんど 1 回の照射で改善した。扁平母斑に対しては，再発する例や，色調が改善されない例も多く，あまり治療成績は良くない。

パルス色素レーザーは単純性血管腫や莓状血管腫に対して有効であるが，単純性血管腫では，病型，病変部位，治療開始年齢などで治療成績が異なり，若年者の顔面，頸部にあるもので治療効果が高かった。莓状血管腫においては，生後半年以内に早期に治療を始めることによって腫瘍の増大を抑え，色調も薄くすることが可能であった。

ウルトラパルス炭酸ガスレーザーは短時間に表在性隆起性病変を均一な深さで蒸散でき，脂漏性角化症，日光角化症，汗管腫，表皮母斑などに対し高い治療効果が得られた。

また，レーザー治療に用いられる局所麻酔薬の臨床試験を実施した。

## 「点検・評価」

神経線維腫症に関しては当科における専門外来の

存在が広く知られているためか、これまで以上に多くの患者が受診し、遺伝相談も積極的に行っている。基礎研究ではびまん性神経線維腫から発症すると考えられる悪性末梢神経鞘腫瘍について遺伝子異常の検索を続けている。その結果アレル不均等や LOH が高頻度に検出された。現時点では遺伝子異常の部位に一定の傾向はみられないものの、更に検討を加え、臨床型との相関も検討していく予定である。

ヘルペスウイルスの基礎研究では高感度の迅速診断法の有用性を証明しえたので、更に性行為感染症を含めた分野にも応用していきたい。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症の治療法も重症度に応じて、行っているが、新しい外用療法も加えた治療研究も行っている。今後は樹状細胞を用いた免疫療法の応用も期待される。

光線過敏症では特異な症例における検討をもとに光線増悪性疾患の機序解明が期待される。また、紫外線の有害性について社会的啓蒙を様々なメディアを用いて積極的に行ったことは、高齢化社会における光発癌予防において有意義である。

パッチテスト専門外来では生命の危険を伴う食物によるアナフィラキシーの原因追及を積極的に行い、また市販薬にも使用される NSAIDs による重症の接触皮膚炎例を積極的に検索し、その安易な使用に警鐘を鳴らしたことは社会的に意義深い。

アトピー外来では患者の QOL の障害の程度に加え、心身医学的配慮をした日常診療の普及に努め、本学独自の患者の会を中心に息の長い活動を行っていることが評価される。また、成人型重症アトピー性皮膚炎に対するシクロスポリン内服療法も終了し、診療の場への導入が期待されている。

乾癬外来では各治療法の Risk/Benefit Ratio を考慮し、患者の QOL を高める治療計画確立のための臨床研究を行った。また、新しく導入した全身照射型の Narrow-band UVB を積極的に稼働させている。乾癬患者を対象に学習懇談会を開催したが、好評であり、今後も患者友の会と共同で継続して行う予定である。

皮膚悪性腫瘍に関する臨床研究では、樹状細胞と IL-12 を用いた免疫療法の研究に積極的に参加しており、その成果が期待される。手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外 Paget 病について国内でも屈指の経験例を有する。

レーザー治療外来では、数種類のレーザー機器を用いて多数の症例を治療している。蓄積されたデータをもとに適切な時期に適切な機器で治療を行えるようになっている。また難治性の血管腫に対しては

最近導入された V-beam の治療効果が期待されている。さらにその治療成績を更に向上させるべく臨床研究を行っていく必要がある。

全体として、皮膚疾患に関する広範な臨床研究に加え、臨床に還元できる基礎的研究が進行していることが特徴である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 363-7.
- 2) Toyoda M, Nakamura M, Nakagawa H. Distribution to the skin of epinastine hydrochloride in atopic dermatitis patients. *Eur J Dermatol* 2007; 17(1): 33-6.
- 3) Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis? Review of randomized, double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Invest* 2006; 26(5): 235-46.
- 4) 中川秀己, 矢圭 圭子. 乾癬患者に対するイミキモドクリームランダム化二重盲検用量反応試験. *日性感染症会誌* 2007; 18: 134-4.
- 5) 福地 修, 太田有史, 石地尚興, 本田まりこ, 上上良一, 中川秀己, 長谷川友紀(東邦大). 乾癬特異的 QOL 評価指標 Psoriasis Disability Index (PDI) 日本語版の開発と信頼性・妥当性の検討. *日皮会誌* 2006; 116(11): 1583-91.
- 6) 福地 修, 中川秀己. 乾癬に対するビタミン D3 とステロイド併用外用療法からビタミン D3 単独外用療法への移行の検討. *臨皮* 2006; 60(9): 855-61.
- 7) 伊東秀記, 松尾光馬, 伊部美葉, 中川秀己, Laugier-Hunziker-Baran syndrome の小児例—本邦報告例のまとめと疾患概念の再考について—. *日皮会誌* 2007; 117(8): 1301-8.
- 8) 築場広一, 伊藤宗成, 谷戸克己, 川瀬正昭, 中川秀己, 小林 直. タキサソ製剤による強皮症様皮膚硬化. *日皮会誌* 2006; 116(2): 201-8.

### II. 総説

- 1) 中川秀己. IV. Auto-immune diseases—Contribution of Cyclosporin—Psoriasis. 免疫の進化: シクロスポリン 20 年の軌跡 2006; 186-94.
- 2) 中川秀己. 皮膚症状(特集: 日常診療に役立つ最新の薬物療法と副作用対策). *小児科* 2006; 47(5): 663-6.
- 3) 中川秀己. 乾癬治療の進歩. *医のあゆみ* 2006; 217

(7) : 796-7.

- 4) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の外用療法—小児アレルギー学の新しい展開—. 小児臨 2006; 59: 1433-9.
- 5) 中川秀己. 小児と成人のアトピー性皮膚炎の違い—小児アトピー性皮膚炎診療のコツ—. 小児診療 2006; 69: 1121-4.
- 6) 中川秀己. 小児アトピー性皮膚炎の痒みのコントロール. 日小皮会誌 2007; 26: 15-9.
- 7) 上出良一. 褥瘡のケア: 創傷ケアと皮膚ケアのハーモニゼーション. 褥瘡会誌 2006; 8(2): 123-7.
- 8) 上出良一. 日光が関係した蕁麻疹の診断と対策は? アレルギー疾患 2007; 3(1): 31-3.
- 9) 石地尚興. シクロスポリンによる痒み対策. アレルギーの臨 2006; 26(12): 2940-4.

### III. 学会発表

- 1) Honda M, Hayashi M, Sasaki H, Hagiwara M, Matsuo K, Niimura M. Postherpetic itch. 第8回日中皮膚科学会. Kunming, 11月.
- 2) 上出良一. サンスクリーンの現状と未来. 第2回加齢皮膚医学研究会. 東京, 7月.
- 3) 上出良一. アトピー性皮膚炎治療におけるトリクセラ(保湿クリーム)の有効性. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 4) 上出良一. 光線過敏症. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 5) Payapvipapong K, 五十嵐弘美, 堀 友子, 上出良一. ストーマ周囲の腸上皮化生を伴う丘疹状過剰肉芽の病理組織学的検討と炭酸ガスレーザーによる治療. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 6) 上出良一, 久保貴史, 岩崎徹治. セラミド含有ハイドロコロイドシートの乾癬, アトピー性皮膚炎に対する有効性評価. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 7) 石地尚興, 中村友紀, 織田真理子, 石川正子, 福地修, 上出良一. ダカルバジン(DTIC)による日光過敏型蕁麻疹. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京, 5月.
- 8) 石地尚興, 米本広明, 中村友紀, 織田真理子, 太田真由美, 大森一範(赤羽中央). 原爆被爆者にみられた多発性ボーエン病と有棘細胞癌. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.
- 9) Ishiji T, Kawase M, Nakagawa H. Epidermodysplasia verruciformis treated using CO2 laser abrasion therapy. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2006. Prague, Sept.
- 10) Futaki K, Kobayashi Y, Furukawa Y, Ohtsuki

M, Nakagawa H, Ichiakawa Y (Jichi Medical Univ), Murata H<sup>1)</sup>, Takada M<sup>1)</sup>, Saida T<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Shinshu Univ), Imokawa G (Skin Science Research Institute). Acral melanoma cell line has a high resistance against apoptosis induced by histone deacetylase inhibitor (HDACi), FK228, due to its down-regulated bax expression. 13th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research. Barcelona, Sept.

- 11) Futaki K, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Furukawa Y<sup>1)</sup>, Ohtsuki M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Jichi Medical School), Nakagawa H, Ichiakawa Y (Kao Research Laboratories), Imokawa G (Skin Science Research Institute). Functional relationship of histone deacetylase inhibitor, FK228-induced growth inhibition to MITF expression in human malignant melanoma cell lines. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June.
- 12) 二木 賢, 古川雄祐<sup>1)</sup>, 大槻マミ太郎<sup>1)</sup>(自治医大), 中川秀己, 村田 浩<sup>2)</sup>, 高田 実<sup>2)</sup>, 斎田俊明<sup>2)</sup>(<sup>2</sup>信州大) 芋川玄爾(スキンサイエンスリサーチ研究所). 肢端黒子型黒色腫由来細胞株において Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Depsipeptide (FK228)で誘導されるアポトーシスシグナルメカニズム. 第31回日本研究皮膚科学会. 京都, 5月.
- 13) Futaki K, Kobayashi Y<sup>1)</sup>, Furukawa Y<sup>1)</sup>, Ohtsuki M<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Jichi Medical School), Nakagawa H, Imokawa G (Skin Science Research Institute). Histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FK228) triggers MITF function leading to apoptosis via down-regulation of cell cycle regulatory proteins in human malignant melanoma cells. The 68th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology. Philadelphia, Apr.
- 14) 川瀬正昭, 伊部美葉, 中川秀己. 日本人におけるヒト乳頭腫ウイルス5型遺伝子の変異の多様性. 第105回日本皮膚科学会総会. 京都, 6月.

### IV. 著 書

- 1) 中川秀己. 構造と機能. 北村 聖総編集. 臨床病態学: 3巻. 東京: ヌーヴェルヒロカフ, 2006. p. 206-12.
- 2) 中川秀己. 乾癬. 滝川雅浩, 渡辺晋一. 皮膚疾患最新の治療 2007-2008. 東京: 南江堂, 2006. p. 127-9.
- 3) 中川秀己. 学童期後半から思春期のアトピー性皮膚炎. 齊藤博久, 大矢幸弘. 小児アレルギーシリーズ: アトピー性皮膚炎. 東京: 診断と治療社, 2007. p. 87-91.
- 4) 中川秀己. 皮膚バリア障害としてのアトピー性皮膚炎. 齊藤博久, 大矢幸弘. 小児アレルギーシリーズ: ア

- トピー性皮膚炎. 東京：診断と治療社, 2007. p. 146-51.
- 5) 中川秀己. アトピー性皮膚炎 Up-To-Date. 片山茂裕, 菅野健太郎, 土屋了介. Pharma vision: 薬剤師のための臨床講座. 東京: メジテース, 2007. p. 108-14.
- 6) 中川秀己. TNF- $\alpha$  を標的とした乾癬の新しい治療. 片山一朗, 古川福美. 目で見えるアレルギー性皮膚疾患. 東京: 南山堂, 2007. p. 433-5.

## 放射線医学講座

教授: 福田 国彦	核医学
教授: 兼平 千裕	放射線治療学
教授: 原田 潤太	放射線診断学
助教授: 関谷 透	放射線診断学
助教授: 貞岡 俊一	IVR インターベンシヨナルラジオロジー
助教授: 宮本 幸夫	放射線診断学
助教授: 内山 眞幸	核医学
助教授: 水沼 仁孝 (大田原赤十字病院)	IVR インターベンシヨナルラジオロジー
講師: 尾尻 博也	放射線診断学
講師: 中田 典生	放射線診断学
講師: 青木 学	放射線治療学

## 研究概要

### 画像診断部門

#### 1. 高性能 MRI による拡散強調像における腫瘍性病変の評価

高性能 MRI 装置は磁場均一性が高く、拡散強調像の撮像に優れている。拡散強調像は様々な腫瘍の良悪性の鑑別、腫瘍の存在・進展範囲の把握において有用な情報を提供する。

MRI 拡散強調像に関して、以下の検討を行っている。

- ・肝細胞癌の拡散強調像における検出率をダイナミック CT, CT 門脈造影・CT 肝動脈造影所見とともに対比検討。
  - ・大腸癌・直腸癌の広がり診断, リンパ節・肝転移に関して, 拡散強調像における有用性を手術標本と対比検討。
  - ・乳癌の術前評価における存在・広がり診断に関して, ダイナミック MRI とともに拡散強調像を撮影し, 手術所見と対比検討。
  - ・前立腺癌において存在・広がり診断に関して, 拡散強調像における有用性を手術所見と対比検討。前立腺癌ハイリスク群における拡散強調像の有用性, 最適な b 値設定とともに拡散強調像の適応となる最適 PSA 値の検討。
- #### 2. 非造影 3-dimensional heavily T2-weighted images における体幹部のリンパ組織の描出の検討

Heavily T2 強調像はリンパなどの液体の描出に優れる。体幹部リンパ組織の描出に付き、検討している。