

神戸, 7月.

- 13) 加藤陽子, 多田羅竜平, 下山直人. 本邦における小児がん疼痛管理の現状に関する調査. 第112回日本小児科学会総会学術集会. 奈良, 4月.
- 14) 秋山政晴, 寺尾陽子, 山田 修, 河野 毅, 井田博幸, 山田 尚. Antitumor activity of TMPyP4 interacting G-quadruplex in retinoblastoma cell lines. 第68回日本癌学会学術集会. 横浜, 9月.
- 15) Yuza Y, Ohashi T, Yokokawa Y, Yokoi K, Akiyama M, Kaneko T, Hoshi Y, Takeda A, Eto Y, Ida H. A case of adrenomyeloneuropathy treated with allogenic bone marrow transplantation. The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism. San Diego, Aug.
- 16) 加藤陽子, 平田佑子, 林 至恩, 江間幹子, 山田哲史, 寺野和宏, 田知本寛, 玉置尚司, 伊藤文之, 湯坐有希, 秋山政晴, 柳澤隆昭, 金子 隆, 星 順隆, 井田博幸. 当科小児血液腫瘍外来における緩和医療への取り組み. 第25回日本小児がん学会. 浦安, 11月.

#### IV. 著 書

- 1) 黒澤健司. 目で見える小児神経: 奇形症候群の診断. 日本小児神経学会教育委員会編. 小児神経学の進歩: 第38集. 東京: 診断と治療社, 2009. p.1-10.
- 2) 栗原まな編著. わかりやすい小児の高次脳機能障害対応マニュアル. 東京: 診断と治療社, 2009.
- 3) 藤原優子. 4. 診断 3. 心病変. 衛藤義勝編. ポンペ病(糖尿病Ⅱ型). 東京: 診断と治療社, 2009. p.71-7.
- 4) 加藤陽子. 7章: 小児白血病患者家族支援 疼痛緩和医療. 五十嵐隆総編集. 小児科臨床ピクシス10: 小児白血病治療. 東京: 中山書店, 2009. p.212-7.

## 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 |
| 准教授: 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                            |
| 講師: 松尾 光馬  | ヘルペスウイルス感染症                             |

### 教育・研究概要

#### I. 乾 癬

乾癬治療の選択肢が増えてきている。ステロイド外用剤と活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤を用いた外用療法は治療の基本となる。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, さらにスキンケア外来では全身照射型のNarrow-band UVB, 308nm excimer lampを設置し, 現在, 積極的に光線療法を行っている。また, 2010年1月から生物学的製剤である完全ヒト型化およびキメラ型のTNF- $\alpha$ 抗体のアダリムマブ, インフリキシマブが認可され, 難治性乾癬患者への使用が開始されている。

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の向上に役立てている。また, 乾癬患者に多いとされるメタボリック症候群に対しても精査を行い, 高血圧, 高脂血症の治療も合わせて行っている。また, 効果の高いと考えられる生物学的製剤である抗IL-17抗体の臨床試験を実施している。

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医学部1号館講堂で開催している。

#### II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎については近年フィラグリン遺

伝子の多型が明らかになって以来、バリア機能異常が注目を集めている。そこで、当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の外用法、バリアを破壊しない入浴法などを個別指導するスキンケアレッスンをやっている。また、バリア機能異常に起因する種々のアレルゲンの感作については、血液検査を中心にアレルゲンの同定を行っている。更にTh2に偏りがちなアレルギー炎症の状態を評価するためにTARCやIL-31などのケモカイン、サイトカインの測定を行い、病勢の把握につとめている。治療についてはEBMに則った外用・内服療法を中心とした標準的治療を行っている。重症患者には近年保険適用になったシクロスポリンMEPC内服療法や、入院による光線療法などもやっている。精神的ストレスなどの心理社会的側面が強い場合は個別に対応し、漢方療法を希望する患者には、漢方療法に精通した医師が対応している。痒みはアトピー性皮膚炎の重要な問題点のひとつであるが、中枢性の痒みを抑制するオピオイド $\kappa$ 受容体作動薬の臨床試験を予定している。

### Ⅲ. 皮膚悪性腫瘍

当科では皮膚悪性腫瘍、軟部悪性腫瘍全般を扱っている。内訳は悪性黒色腫、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌、皮膚悪性リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍など多彩にわたっており、国内でも屈指の症例数がある。治療方針は皮膚悪性腫瘍ガイドライン、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約に基づき、患者や家族に詳細なインフォームドコンセントを用いた説明を行ったのちに治療計画を立てている。皮膚悪性腫瘍の中には生命予後にかかわる疾患も含まれているため、通常の皮膚疾患よりじっくり時間をかけて患者や家族が納得するまで十分に説明するよう心がけているおり、患者と家族の当科での治療満足度は非常に高いものと自負している。

色素性病変の良性・悪性の鑑別にはダーモスコピーが有用で、色素性病変症例では全例でダーモスコピー検査を実施している。また、悪性黒色腫を中心にRI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検も積極的に行っており、ほぼ100%の同定率である。これにより不必要な拡大手術を省けるだけでなく、正しいリンパ流の把握につながり、肘や膝窩などinterval nodeの発見につながり、微小転移の早期発見にもつながっている。皮膚悪性腫瘍はリンパ腫を除き手術治療が原則であるため、積極的に手術治療を行っている。進行期症例に対しては化学療

法・放射線療法などは患者と家族に十分な説明を行い、インフォームドコンセントを取得したうえで施行している。また病状進行や転移などの告知に伴う、がん患者の精神的なケアについても十分に配慮し、そしてがん性疼痛に対しても積極的に鎮痛薬（麻薬を含めて）を使用し、疼痛をほぼ感じることなく日常生活が過ごせるよう緩和ケアに努めている。

当科は皮膚悪性腫瘍学会、皮膚外科学会の悪性黒色腫グループメンバーになっており、学会へ当科で経験した全症例を登録している。またインターフェロン・メラノーマ・カンファレンスにおいてStage I～III悪性黒色腫症例におけるフェロン維持療法の共同研究も現在行っている。

### Ⅳ. 神経線維腫症

神経線維腫症外来は本邦で最も患者が多い外来であり、全国より患者が紹介されるため診断のみでなく長期の観察に加え、患者のQOL向上を目指して積極的に皮膚腫瘍の切除を外来、入院で行っている。レックリングハウゼン氏病に合併した悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)はlifetime riskが10%に達すると言われ極めて予後不良であるが、そのepigeneticな異常に関する知見は限られている。MPNSTのがん精巣遺伝子と腫瘍抑制遺伝子のメチル化状態を明らかにする目的でヒトMPNST6細胞株(HS-PSS, sNF02.2, HS-sch-2, NMS-2, YST-1)においてがん精巣抗原遺伝子(MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4)および腫瘍抑制遺伝子(BRCA1, MLH1, p14 (ARF), p27 (KIP1))の5'領域CpGアイランドのメチル化状態をmethylation-specific PCRそれらの遺伝子発現をreal-time reverse transcription-PCRで解析した。その結果MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB2, SSX4の異常脱メチル化による異常発現とp16 (INK4a)の異常メチル化による不活化がみられた。MPNSTの発生にメチル化異常や脱メチル化異常が関与している可能性がある。

### Ⅴ. ヘルペスウイルス感染症

#### 1. 帯状疱疹・PHN・ヘルペス外来

単純ヘルペスに関しては、性器ヘルペスおよび難治性口唇ヘルペス、顔面ヘルペス患者などの治療を行っている。性器ヘルペスはバーチエット病、その他の潰瘍、水疱を形成する病変との鑑別を要し我々の外来では単純性ヘルペスウイルスI型およびII型、水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗原に対する蛍光抗体法で、その部位でのウイルスの存在を確認、迅速

診断を行っている。難治性口唇ヘルペスの患者においても同様の方法を用いて、接触性皮膚炎、固定薬疹などの鑑別を行っている。さらに、再発型生殖器ヘルペス患者や生殖器ヘルペス初感染の患者では同法や単純性ヘルペス I 型および II 型糖タンパク G に対する抗体価を ELISA 法で測定することでウイルスの型判定を行い、その後の再発頻度などの説明に役立てている。この様に他の施設では施行が困難な迅速検査や臨床診断を行い、再発を繰り返す再発型生殖器ヘルペス患者にはバラシクロビルを用いた再発抑制療法を中心に行っている。他にも patient initiated therapy (患者が開始する治療) や、episodic therapy (発症時治療) など、患者のニーズにあわせた治療を行い、QOL を高めることを目標としている。

研究面では再発型生殖器ヘルペス患者の QOL 調査、再発抑制療法後の再発型生殖器ヘルペス患者から分離したヘルペスウイルスのアシクロビル感受性を測定し、耐性株の出現頻度について検討を行っている。

帯状疱疹に関しては、疼痛、皮疹を含めた初期治療や帯状疱疹後神経痛 (post herpetic neuralgia : PHN) の患者を中心に治療を行っている。初期の帯状疱疹で、診断が困難な例では水痘-帯状疱疹ウイルス特異的抗体を用いた蛍光抗体法での迅速診断を行い、速やかに抗ウイルス薬による治療を開始している。帯状疱疹においては、ファムシクロビルの適応も得られ、治療における新たな選択肢が増えた。同剤における腎機能への影響、従来の抗ウイルス薬との比較についても検討を行っている。また、初期の疼痛に関してもステロイド、三環系抗うつ薬、医療用麻薬、抗痙攣薬などを積極的に用い疼痛を図り、PHN への移行を抑える様にしている。

PHN 患者においては外来通院での薬物療法での疼痛コントロールを主に行っている。本年度には抗痙攣薬であるプレガバリンが PHN に対して保険適応となったため、従来の同系統の薬剤と比べた効果、副作用についても検討している。また、長期にわたる患者では、必要に応じて MRI など画像検査を行い脊椎、脊髄の変性、腫瘍性疾患を鑑別し、適切な治療を行っている。疼痛の評価に関しては従来用いられてきた VAS (visual analogue scale) のみでなく、痛みと伴わずに患者の痛みの強さを測定する方法として、知覚・痛覚定量分析装置 (Pain Vision PS-2100™) を用い、客観的な評価を行い、薬剤変更、投与の目安とすることを試みている。

## VI. ヒト乳頭腫ウイルス感染症

疣贅専門外来にて、ヒト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 (紹介が多い) では活性型ビタミン D<sub>3</sub> 軟膏と 50% サリチル酸絆創膏の連携療法、SADBE による接触免疫療法とグルタールアルデヒド塗布療法も施行し、治療効果を挙げることができた。この 3 種に対しても難治なものに関して皮膚レーザー外来と連携し色素レーザーを施行し効果を挙げることができた。尖圭コンジローマに対しては、ヒト乳頭腫ウイルスの 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、5% イミキモドクリーム、重症例には CO<sub>2</sub> レーザー照射を行った。

## VII. 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などの原因薬剤、物質のパッチテストを積極的に施行した。

## VIII. レーザー治療

平成 21 年度の皮膚レーザー治療室での治療数はのべ 1,426 件であった。Q スイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の治療成績が良かった。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が多く、治療成績は良くなかった。パルス色素レーザーによる治療では、単純性血管腫や莓状血管腫、毛細血管拡張症などに照射し、有効であった。また、疣贅外来と連携して、難治の尋常性疣贅に対して色素レーザーを照射し、有効なものもあった。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、汗管腫、眼瞼黄色腫などに対し高い治療効果が得られた。また、分節型尋常性白斑に対して、水疱蓋移植をウルトラパルス炭酸ガスレーザーによる表皮剥離部に行い、良好な結果を得ている。

## IX. スキンケア外来

外用、内服だけでは難治な乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎、痒疹等に対して Narrow-band UVB、308nm excimer lamp を併用して治療を行い、高い治療効果を得ている。本治療に対する需要が高いため今年度も土曜を除く毎日、外来枠を設け治療を行っている。近年マスメディアでスキンケアの必要性を特集した記事も多く見られるが、それに伴って

誤ったスキンケアを行う事による新たな疾患の発生、既存の疾患の悪化を起こすことある。「スキンケアレッスン」、「アクネケア」、「セラピーメーカーキャップ」は、このような問題点を見いだし改善することによって治療の助けになっているとともにスキンケアの普及にも貢献している。

#### 「点検・評価」

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、治療アドヒアランスの向上を目指している。また、全身照射型の Narrow-band UVB, 308nm excimer lamp 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年 2 回開催したが、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。また、生物学的製剤の使用、臨床試験も積極的に取り組んでいる。また、乾癬の合併症として注目を浴びているメタボリック症候群の検索ならびに治療も積極的に行っている。

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紹介受診し、遺伝相談も積極的に行っている。臨床・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の早期診断に加え、遺伝子異常の検索を続けている。また、患者 QOL 向上を目指して積極的に神経線維腫の手術にも取り組んでいる。

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。ヘルペスウイルス感染症の早期診断、型分類も積極的に行っている。また、性器ヘルペスの抑制療法、帯状疱疹後神経痛の治療に関しても積極的に取り組んでいる。

ヒト乳頭腫ウイルス感染症は紹介難治例も多く、通常の治療法に加え、特殊療法も重症度に応じて、行っている。尖圭コンジロームの治療も積極的に行っている。

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及接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を積極的に行っている。

アトピー性皮膚炎の臨床面では EBM に基づく治療のみならず、患者の QOL の障害の程度を考慮した日常診療を行っている。中でもスキンケアの重要性を患者に自覚してもらうため、スキンケア外来でのスキンケアレッスンの普及に努めている。心身医学的配慮が必要な患者にはメンタルケア外来を設けて対応している。本学独自の患者の会を中心に息の長い活動も行っている。基礎研究では神経ペプチド、

サイトカイン (IL-31 など) に焦点を絞った研究を進めている。

皮膚悪性腫瘍は、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。センチネルリンパ節生検も積極的に行っている。悪性黒色腫のフェロン維持療法の研究組織は当科が中心となって行っている。

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。

膠原病は長期経過の中で様々な合併症を生じる疾患群であるため、今後も他科との連携を保ちつつ、継続して治療を行うことが重要であると考えられる。

全体として、様々な難治性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) Hama Y, Shiraki K, Yoshida Y, Maruyama A, Yasuda M, Tsuda M, Honda M, Takahashi M, Higuchi H, Takasaki I, Daikoku T, Tsumoto T. Antibody to varicella-zoster virus immediate-early protein 62 augments allodynia in zoster via brain-derived neurotrophic factor. *J Virol* 2010; 84(3): 1616-24.
- 2) Haugen TH<sup>1)</sup>, Lace MJ<sup>1)</sup>, Ishiji T, Sameshima A (Kagoshima University School of Medicine), Anson JR<sup>1)</sup>, Turek LP<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>University of Iowa). Cellular factors are required to activate bovine papillomavirus - 1 early gene transcription and to establish viral plasmid persistence but are not required for cellular transformation. *Virology* 2009; 389(1-2): 82-90.
- 3) 松尾光馬. 顔面にできた帯状疱疹の症例. *Herpes Manag* 2009; 13(1): 7.
- 4) 本田まりこ. 【梅毒血清反応の問題点】梅毒血清反応の何が問題点なのか. *日性感染症学誌* 2009; 20(1): 62-3.
- 5) 本田まりこ. 粘膜病変の見方 感染症による粘膜病変. *日皮会誌* 2009; 119(13): 2903-8.

### II. 総 説

- 1) 竹内常道. 【各科領域の感染制御】皮膚科領域の感染制御の実際 ウイルス性疾患. *感染制御* 2009; 5(2): 118-21.

- 2) 上出良一. 【生活習慣病と癌 リスクとその管理】紫外線と癌. 成人病と生活習慣病 2009; 39(5): 479-85.
- 3) 本田まりこ. 【最近のトピックス 2009 Clinical Dermatology 2009】皮膚科医のための臨床トピックス带状疱疹ワクチン. 臨床 2009; 63(5): 151-4.
- 4) 谷野千鶴子, 斎藤三郎. 先端医学講座 IL-31 とアレルギー疾患. アレルギーの臨 2010; 30(3): 268-71.
- 5) 本田まりこ, 松尾光馬. 【新しい皮膚科検査法 実践マニュアル】感染症の検査法 ウイルスの検査法. Derma. 2009; 151: 27-30.
- 6) 竹内常道. 【各科領域の感染制御】皮膚科領域の感染制御の実例 ウイルス性疾患. 感染制御 2009; 5(2): 118-21.
- 7) 上出良一. 【日常診療に役立つ皮膚科最新情報 患者さんへの説明を含めて】光線過敏症. 皮膚臨床 2009; 51(11): 1380-91.
- 8) 上出良一. 紫外線と皮膚(光老化と光線療法を含む) 紫外線による皮膚障害. 日皮会誌 2009; 119(13): 2603-5.

### Ⅲ. 学会発表

- 1) 川瀬正昭, 幸田公人, 中川秀己. 嚢腫様構造を呈した尖圭コンジローマの1例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 2) 幸田公人, 川瀬正昭, 中川秀己. 皮膚に生じた尖圭コンジローマの3例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 3) 竹内常道. 光老化. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 4) 大黒 徹, 鈴木美輝子, 武本真清, 松尾光馬, 吉田与志博, 森島恒雄, 川名 尚, 白木公康. 母子感染と性器ヘルペスの感染部位におけるHSV 温度感受性特性と細胞種特異性の相関. 第57回日本ウイルス学会学術集会. 東京, 10月.
- 5) Honda M, Tamaki K (Tokyo University), Yamaniishi K (National Inst Bio Innv), Niimura M. Phase III study of Famciclovir tablet in patients with herpes zoster-ouble-blind comparative study with aciclovir. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Oct.
- 6) 本田まりこ. (教育講演 31) 粘膜病変の見方 感染症による粘膜病変. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月. [日皮会誌 2009; 119(4): 597]
- 7) 石地尚興. アトピー性皮膚炎のガイドライン. 第30回臨床アレルギー懇話会. 東京, 7月.
- 8) Ishiji T, Kawase M, Nakagawa H. Epidermodysplasia verruciformis treated using Q-switch ruby laser. The 25th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Malmö, May.
- 9) 石地尚興. イミキモドによる尖圭コンジローマの治療. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.
- 10) 谷野千鶴子, 石地尚興, 中川秀己, 斎藤三郎, 檜垣 恵. アトピー性皮膚炎とIL-31. 第31回臨床アレルギー懇話会. 東京, 11月.
- 11) 本田まりこ. (イブニングセミナー13) 腎機能低下患者における抗ヘルペスウイルス療法の課題. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月. [日皮会誌 2009; 119(4): 637]
- 12) 松尾光馬, 伊東秀記, 中川秀己. 带状疱疹後神経痛様疼痛を契機に発見された脊椎病変の2例. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡, 4月.

### Ⅳ. 著 書

- 1) 本田まりこゲスト編集, 宮地良樹(京都大学), 清水宏(北海道大学)常任編集. 1冊でわかる性感染症: 皮膚科サブスペシャリティシリーズ. 東京: 文光堂, 2009.