

## 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 (定員外)	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 (定員外)	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
准教授：太田 有史	神経線維腫症
准教授：佐伯 秀久	アトピー性皮膚炎, 乾癬
准教授：川瀬 正昭	ヒト乳頭腫ウイルス感染症
講師：伊藤 寿啓	乾癬, 光線療法
講師：梅澤 慶紀	乾癬
講師：松尾 光馬	ヘルペスウイルス感染症
講師：延山 嘉眞	皮膚悪性腫瘍
講師：伊東 慶悟	皮膚病理

### 教育・研究概要

#### I. 乾癬

乾癬において、ステロイドと活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を用いた外用療法は治療の基本となっている。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、治療の選択肢は増えてきており、2010年1月から生物学的製剤であるヒト型およびキメラ型の TNF- $\alpha$  抗体のアダリムマブ、インフリキシマブが認可され、難治性重症乾癬患者への使用が開始された。また、2011年3月には新たな生物学的製剤であるヒト型の IL-12/23 p40 抗体のウステキヌマブが認可され、難治性重症乾癬患者の治療の選択肢がさらに増えた。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。さらに乾癬の重症度と労働生産性に関する疫学調査も行っている。

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、抗 IL-17 受容体抗体、や抗 IL-23 p19 抗体に加え、JAK3 阻害剤などの臨床試験を実施している。

#### II. アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎の発症にはバリア機能異常の側面、アレルギー・免疫異常の側面、心理社会的側面など複数の要因が関与している。当科ではバリア機能異常に対する対応として保湿剤の使用を勧めている。また、アレルギー的側面については、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。心理社会的側面については、アトピー性皮膚炎患者の QOL は種々の程度に障害されていることが明らかになっている。本年度は睡眠障害のレベルとアトピー性皮膚炎の重症度と間に相関があることを質問紙法を用いて明らかにした。治療については EBM に則った外用・内服療法といった標準的治療を基本に、重症患者にはシクロスポリン MEPC 内服療法などを行っている。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、メンタルケアや漢方療法に精通した医師が対応している。また、新しい治療法として最近開発されたホスホジエステラーゼ 4 阻害外用薬の臨床試験を行い、IL-31 をターゲットとした抗体治療についても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方針を決めている。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、十分な時間をかけて患者や家族が納得するまで説明するよう心がけており、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。また、乳房外パジェット病に関して、センチネルリンパ節生検における臨床的意義について世界に先駆けて検討中である。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を病院の緩和ケアチームの協力のもとに行っている。

当科は日本皮膚悪性腫瘍学会、日本皮膚外科学会 of 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。

#### 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。神経線維腫症 1 型（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 において、がん精巢抗原遺伝子の脱メチル化、および、CpG アイランド低メチル化形質の存在を明らかにすることを目的とし、MPNST 7 検体において、がん精巢抗原遺伝子 9 個（MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA6, MAGEB2, MAGEC1, MAGEC2, CTAG1B, SSX4）の 5' 上流に存在する CpG アイランドのメチル化状態を解析した。その結果、脱メチル化が全くみられない症例がある一方で、すべての遺伝子で脱メチル化がみられる症例もあった。MPNST において、がん精巢抗原遺伝子が脱メチル化すること、および、CpG アイランド低メチル化形質が存在することが示唆された。今後、MPNST における CpG アイランド低メチル化形質が臨床病態に及ぼす影響について探究する必要がある。MPNST の腫瘍株を

用いて、インターフェロン $\beta$ が MPNST に効果を示すことも報告した。

#### 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 1 型および 2 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、再発型性器ヘルペス患者や性器ヘルペス初感染の患者では、このような抗原検出の他に、単純性ヘルペス 1 型および 2 型糖タンパク G に対する血清抗体を ELISA 法で測定することでウイルスの型判定を行い（保険適応外）、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診断を行い、再発を繰り返す再発型性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を行っている。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。

帯状疱疹に関しては、皮疹が出現初期から帯状疱疹後神経痛（PHN）を発症した患者を含め総括的に治療を行っている。急性期痛、PHN のみられる患者ではステロイド、三環系抗うつ薬、オピオイド、プレガバリンを含めた抗痙攣薬、近年、使用可能となったトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠、トラマドールなどを積極的に用い徐痛を図る。さらに、疼痛の評価に関して従来用いられてきた VAS（visual analogue scale）のみでなく、知覚・痛覚定量分析装置（Pain Vision PS-2100<sup>TM</sup>）を用いて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

尋常性疣贅では、一般的な液体窒素凍結療法、削り術に加え、難治例（紹介が多い）では活性型ビタミン D<sub>3</sub> 軟膏密封療法、50%サリチル酸絆創膏貼付療法、グルタルアルデヒド塗布療法、モノクロル酢酸塗布などを組み合わせ、治療効果をあげている。さらに難治なものに対しては SADBE による接触免

疫療法、色素レーザーや photodynamic therapy を施行している。また、尖圭コンジローマに対しては、液体窒素凍結療法、炭酸ガスレーザーなどに加え、発生場所によってはイミキモドクリームを用いている。尖圭コンジローマを含め、ヒト乳頭腫ウイルス感染が疑われる症例ではハイリスクのヒト乳頭腫ウイルスをサーベイするために PCR 法で型判定も行っている。

## Ⅶ. パッチテスト

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ている。

## Ⅷ. レーザー治療

Q スイッチルビーレーザーによる治療では、太田母斑、老人性色素斑の成績が良く、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、効果がみられたものもあった。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。

## Ⅸ. スキンケア外来

乾癬、白斑、皮膚 T 細胞性リンパ腫、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。

最近では、様々な医薬部外品が巷にしまわり、情報の氾濫により、結果誤ったスキンケアを行い、その結果、皮膚疾患が発生することも少なくない。また、あざ、湿疹、にきびといったスキントラブルがあり、QOL が低下し、治療の妨げになる例もみられる。そのような症例に対し、有名化粧品メーカーの専門美容技術指導員が個人指導する「セラピーメーカーキャップ」、「スキンケアレッスン」、「アクネケア」により、治療上の様々な問題点を見出し、改善することによって治療の助けになっている。

### 「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。また、東京の患者友の会と共同して乾癬患者を対象にした学習懇談会、市民公開講座を定期的に行っている。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。尖圭コンジローマ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食物によるアナフィラキシーの原因追及、接触皮膚炎、薬疹などの原因物質の同定を行っている。

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。

皮膚悪性腫瘍は、手術症例も相変わらず多く、悪性黒色腫、乳房外パジェット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きている。

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) 佐伯秀久. 総論 生物学的製剤による乾癬治療の現状と展望. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 227.
- 2) 大森康高, 佐伯秀久, 中川秀己. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case20) インフリキシマブ投与後に生じた薬疹. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 294-5.
- 3) 木藤悠子, 佐伯秀久, 上出良一, 中川秀己. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case22) インフリキシマブ使用中の関節症性乾癬患者に生じた leukocytoclastic vasculitis. *Visual Dermatol* 2014; 13(2): 298-300.
- 4) 玉置理恵, 延山嘉真, 石地尚興, 中川秀己, 野田健太郎, 山田昭夫. 【膠原病】背部に多発潰瘍を呈した全身性エリテマトーデスの1例. *皮膚臨床* 2014; 56(2): 191-5.
- 5) 大森康高, 松尾光馬, 高見 洋, 中川秀己. ヒアルロン酸注入により良好な治療効果を得た剣創状強皮症の2例. *臨皮* 2014; 68(2): 180-4.
- 6) 高橋暁子, 木曾真弘, 馬場ひろみ, 吉田寿斗志, 福地 修, 竹内常道, 松浦英一. 精神神経学的症状を欠き顔面の血管線維腫より診断された結節性硬化症の1例. *臨皮* 2013; 67(11): 887-90.
- 7) 木藤悠子, 伊東慶悟, 松尾光馬, 中川秀己. 梅毒合併 HIV 感染者に生じた非定型的ヘルペスウイルス感染症の1例. *臨皮* 2014; 68(1): 65-9.
- 8) 忍田陽香, 伊藤寿啓, 伊東慶悟, 佐伯秀久, 中川秀己. インフリキシマブ治療に抵抗性を示し, VEGF 上昇に伴い水疱が出現した関節症性乾癬の1例. *臨皮* 2013; 67(13): 1047-52.
- 9) 高木奈緒, 福地 修, 松尾光馬, 伊藤寿啓, 中川秀己. 環状丘疹性梅毒の1例. *臨皮* 2013; 67(10): 817-21.
- 10) 佐藤純子, 深澤まみ, 松浦裕貴子, 鵜田真海, 吉田寿斗志, 福地 修, 木下智樹, 中川秀己. 男性乳癌の1例. *臨皮* 2013; 67(12): 981-5.
- 11) 梶井崇行, 谷戸克己, 太田有史, 中川秀己, 新村眞人, 高倉一樹, 梶原幹生, 田尻久雄, 衛藤 謙, 矢永勝彦. 神経線維腫症1に合併した GIST の3例. *日レツ*

クリングハウゼン病会誌 2013; 4(1): 62-6.

- 12) 高橋暁子, 伊東慶悟, 石氏陽三, 石地尚興, 中川秀己. 形質細胞への分化が顕著な皮膚原発濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫の1例. *臨皮* 2013; 67(4): 357-61.

### II. 総 説

- 1) 佐伯秀久. 【アレルギー疾患の実地診療 臨床研究の最前線とその日常一般実地診療への活用】難治性アレルギー疾患への実地医家の挑戦 アトピー性皮膚炎 最新の治療と実地診療の進めかた. *Med Pract* 2014; 31(2): 182-8.
- 2) 梅澤慶紀, 中川秀己. 乾癬における生物学的製剤の治療指針と安全対策マニュアル 生物学的製剤の使い分け. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2855-8.
- 3) 延山嘉真. 【骨髄-末梢血による炎症の制御と修飾】炎症の諸相 がんの進展における持続的炎症機転. 別冊 *Bio Clin* 2013; 2(2): 16-21.
- 4) 伊東慶悟, 木村鉄宜. 【皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-】悪性黒色腫 悪性黒色腫の診断と治療 病理診断の変遷と展望 Dysplastic nevus (異形成母斑) とは? *日臨* 2013; 71(増刊4 皮膚悪性腫瘍): 49-56.
- 5) 福地 修. 【生物学的製剤による乾癬治療の工夫と注意点】(Part2) 生物学的製剤による乾癬治療の注意点 (case21) アダリムマブによる薬疹. *Visual Dermatol* 2014; 13(3): 296-7.
- 6) 伊藤寿啓. 光線療法の未来 ターゲット型照射装置の活用 乾癬治療を中心に. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2781-3.
- 7) 上出良一. 光線過敏症 UPDATE 光線過敏症と鑑別が必要な疾患. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2940-2.
- 8) 上出良一. 【見逃したくない皮膚症状~全身疾患を診断するための考え方】《医原性皮膚症状を知る》薬剤性光線過敏症. *Mod Physician* 2013; 33(8): 999-1003.
- 9) 本田まりこ. 関節リウマチ治療中に問題となる感染症 帯状疱疹. *化療の領域* 2013; 29(12): 2516-21.
- 10) 松尾光馬. かゆみと痛みのメカニズムと制御 帯状疱疹の疼痛対策. *日皮会誌* 2013; 123(13): 2803-5.

### III. 学会発表

- 1) 佐伯秀久. (教育講演 23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク) アトピー性皮膚炎のガイドライン概説. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
- 2) Saeki H, Ito T, Fukuchi O, Umezawa Y, Katayama H, Tanito K, Igarashi A, Etoh T, Hasegawa T, Nakagawa H. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients

- with psoriasis. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
- 3) Fukuchi O, Ito T, Umezawa Y, Saeki H, Nakagawa H. Increasing the injection intervals of adalimumab in psoriatic patients. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
- 4) Ito T, Saeki H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M, Yamane R, Nakagawa H. Efficacy of biologics for the difficult to treat psoriatic lesions. PSORIASIS 2013 (4th Congress of Psoriasis International Network). Paris, July.
- 5) Nobeyama Y, Nakagawa H. The analysis of the anti-tumor effect on melanoma by interferon-beta. International Investigative Dermatology 2013 (IID 2013). Edinburgh, May.
- 6) Ito M, Saeki H, Fukuchi O, Umezawa Y, Hayashi M, Yamane R, Nakagawa H. A novel complex insertion-deletion mutation in the FOXC2 gene in a Japanese case with Lymphedema-Distichiasis Syndrome. International Investigative Dermatology 2013 (IID 2013). Edinburgh, May.
- 7) 伊藤寿啓. 乾癬に対する生物学的製剤の病診連携と問題点について, 第29回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 名古屋, 4月.
- 8) 清宮有希, 林 光葉, 東福有佳里, 馬場ひろみ, 伊藤宗成, 延山嘉眞, 谷戸克己, 石地尚興, 中川秀己. (ポスター45:細菌感染症) 壊死性筋膜炎の2例-I型とII型の比較. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
- 9) 泉 祐子, 近藤佐知子, 木藤悠子, 高木奈緒, 片山宏賢, 上出良一. (ポスター43:ウイルス感染症) バラシクロビル投与により急性腎障害と精神神経症状をきたし透析を要した1例. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
- 10) 近藤佐知子, 木藤悠子, 泉 祐子, 高木奈緒, 片山宏賢, 上出良一. (ポスター52:その他I) 若年性黄色肉芽腫に肥満細胞症を合併した1歳女児例. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜, 6月.
- 11) 馬場ひろみ. 壊死性筋膜炎に対しデブリードマン後の皮膚欠損にshoelace techniqueを用いた1例. 第28回日本皮膚外科学会総会・学術集会. 大津, 7月.
- 12) 延山嘉眞. 神経線維腫と悪性末梢神経鞘腫瘍のがん精巢抗原遺伝子のメチル化状態解析による鑑別. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 甲府, 8月.
- 13) 小川智広. 拡大傾向のある爪甲色素線状の成人例. 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 甲府, 8月.
- 14) 中川秀己. 尋常性乾癬患者を対象とした抗IL-23p19ヒトモノクローナル抗体(MK-3222)の用量設定試験. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 15) 菊池莊太. Contact hypersensitivityにおける脂肪由来幹細胞の免疫調整作用(第1報). 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 16) 松崎大幸. 抗HTLV-1抗体陽性尋常性乾癬患者に対しウスチキスマブを投与した1例. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 17) 林 光葉. 乾癬患者では重症なほど労働生産性や日常生活が低下する. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 18) 東福有佳里. 尋常性乾癬に対するエトレチナート少量投与の効果. 第28回日本乾癬学会学術大会. 東京, 9月.
- 19) 大森康高. 掌蹠に多発したpalisaded encapsulated neuromaの1例. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会. さいたま, 9月.
- 20) 梅澤慶紀. (一般演題3:炎症性角化症1) 乾癬のダーモスコープ所見. 第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 東京, 2月.