

Dermatologia

皮膚科臨床医のための情報紙

vol.03

February, 2015

2015年2月

企画 科研製薬株式会社
発行 株式会社協和企画

Feature

だから皮膚科はやめられない

リサーチマインドは臨床力を伸ばす

皮膚科の面白さと 先輩女性医師の存在

一岐阜大学医学部卒業後、皮膚科に入局した動機についてお教えてください。

私が医学生だった時代は、卒業後に直接医局に入って研修を受けるのが一般的でした。私が皮膚科の医局に入った理由は3つあります。

1つ目は、目で見て病気がわかる領域であることに魅力を感じたことです。瞬時に診断できる皮膚科の先生は神様のように思えました。病理と対応して皮疹を勉強できることも魅力でした。

2つ目は、当時皮膚科教室では、森 俊二教授（故・名誉教授）を筆頭にアットホームな雰囲気の中、真摯に臨床に取り組まれている姿が印象的で、「この医局に入りたい」と思いました。後任の北島康雄教授（現・名誉教授）は、研究で数多くの国際的な業績を残されており、二人の偉大な先生のもとで皮膚科学の面白さを学ぶことができたことは、私の大きな財産となっています。

3つ目は、当時、皮膚科外来医長であった常田順子先生の存在です。毎朝、自転車で子どもさん2人を保育園に送ってから、外来業務や研究をこなしていらっしゃいました。同じ女性として常田先生の生き方に憧れていたことも、私が皮膚科を選んだキッカケでした。

一当時から、皮膚科には女性医師が多かったのですか。

女子医学生は10%、女性医師は医学部全体で5%くらいでした。その中で、皮膚科は他科よりも女性医師が多かったように思います。今、当大学医学部で女性が占める割合は、医学生では25～30%、医師では15%程度です。一入局後は、どのようなことに興味を持たれましたか。

とにかく早く一人前の皮膚科医になりたいという気持ちが強く、目の前の臨床に取り組みました。しばらくして周りを見渡す余裕がでてくると、常田先生や皮膚科の先輩医師である古田博子先生（長良皮膚科、岐阜市）など多くの女性の先生方が学位を取得されているのに気づいたのです。その姿を見て、「私も研究をして学位を取りたい」と思うようになり研究を始めました。そうした中、1988年に夫（同大学医学部長 清島 満氏）の留学が決まり、一緒に渡米しました。ニューヨーク大学皮膚科Bertolino先生の研究室に入りました。ただ、子どもたちがまだ小さく、研究生活といかなかったのは残念ですが、米国人研究者の研究に対する姿勢や皮膚科学に対する考え方などを学べたことは貴重な経験だったと思います。

壊疽性膿皮症の治療に苦慮した症例

一これまでに印象に残った症例をお教えてください。

帰国後、岐阜大学で下肢の皮膚潰瘍を形成した壊疽性膿皮症の患者さんを担当しました。ステロイド内服をはじめさまざまな治療法を行ったのですが、どんどん悪化しました。そこで文献を読み、カンファレンスで提案し

た治療法をいくつか行ったのですが、どれも良い結果は得られませんでした。

やがて、大垣市民病院に勤務することとなり、その患者さんを診ることができなくなりました。ある学会で好中球単球吸着療法を知り、大垣市民病院で壊疽性膿皮症の患者さんに施行したところ、複数例で著しい効果が得られました。症状が改善していくのを見るたびに、「あの患者さんはどうしていらっしゃるかな」と思い出していました。

2009年、岐阜大学皮膚科教授として着任した際に、その患者さんがまだ通院されていることを知りました。しかし、両脚を切断され車イスで移動されていたのです。その姿を見て「もっと早くに好中球単球吸着療法に出会えていれば」と、悔しい思いが残りました。

岐阜県の皮膚科診療の中核を担う役割

一現在の皮膚科教室の特徴をお教えてください。

当大学は岐阜県の皮膚科診療の中核を担っており、乾癬や重症アトピー性皮膚炎、膠原病、血管炎、皮膚悪性腫瘍など難治性皮膚疾患の診療を行っています。

乾癬については、藤澤智美先生（臨床講師）を中心に、先述した好中球単球吸着療法の研究も続けています。アトピー性皮膚炎については、加納宏行先生（准教授）を中心に、角質層のバリア機能に関する研究を行っています。膠原病は、森先生が研究に力を注いでいらっしゃったこともあって、今でも多くの患者さんが通院されており、周 円先生（講師）、加納先生が臨床研究を行っています。悪性腫瘍については、手術とともに、最新の治療法や新規治療の基礎研究にも取り組んでいます。

皮膚科の面白さは一生続く。 若手はぜひ継続を!

一先生ご自身の取り組みについてお教えてください。

皮膚疾患については、不明な点が数多くあります。リサーチマインドを持って、疑問点を掘り下げる努力を続けたいと思っています。また、若い医師が皮膚科の面白さを知って、一生勉強を続けられるようサポートしたいと思っています。皮膚科の勉強は2つのステージに分かれると思います。第1は、基礎となる知識や技術を学ぶ時期で、その到達点が専門医です。第2は、さらに高度の技術、知識を得たり、興味のあるテーマを深く追求する時期です。これがまさに皮膚科の醍醐味です。

かつて、携帯電話の金属部分に長時間接触することで起こる耳前部の皮疹をCellular phone dermatitisとして発表したことがあります。ステロイド外用剤で治る程度の症例ですから、当時は大して相手にしてもらえませんでした。それでも、欧文誌に報告しました。すると最近、国内外で同様のケースが報告され、私の論文が少しは役に立ったのかなと嬉しく思いました。貴重な症例を論文として報告することは臨床医の努めであり、また喜びでもあります。さらに、リサーチマインドをもって探索す



岐阜大学大学院医学系研究科
皮膚病態学教授
清島真理子

【経歴】1980年岐阜大学医学部卒業・同大学皮膚科入局、1985年県立岐阜病院皮膚科勤務、1986年岐阜大学医学部皮膚科 助手、1988年米国ニューヨーク大学皮膚科へ留学、1990年岐阜大学医学部皮膚科 助手、1992年同科 講師、1998年大垣市民病院皮膚科 医長、2005年同科 部長、2009年より現職。
【学会】日本皮膚科学会評議員、日本研究皮膚科学会評議員、日本医真菌学会評議員、日本乾癬学会評議員、日本皮膚悪性腫瘍学会評議員、皮膚脈管膠原病研究会世話人、岐阜市皮膚科医会会長ほか多数

ると新しい事実に気づくかもしれません。そうすると新しい見方で臨床に臨むことができます。それが臨床力アップにつながり、皮膚科がさらに面白くなります。

一女性医師に対するメッセージをお願いします。

多くの女性医師が、家事や育児などのためにキャリアを継続できないという悩みを抱えています。当医学部では女性医師支援に積極的に取り組んでおり、私も教授着任直後から、男女共同参画推進室に関わっています。そうした活動の中で、医学教育において、女性医師に限らず、すべての医師が診療・研究を継続できる環境づくりの重要性を感じています。一方で、プロ意識を持った医師の育成が重要だと思います。

意識改革はすぐに結果に結びつくものではありませんが、少しずつ変わっていくと信じています。かつて、常田先生の後ろ姿を追って医師を続けてきた私が、今度は若い女性医師のモデルケースになることができれば、こんなに嬉しいことはありません。

ひと言

私が理事を務める日本女性科学者の会では、2014年12月21日に、内閣府、男女共同参画推進会議と共同で、『あなたが創る未来に向けて—理系の資格と仕事—』と題した講演会を開催しました。嘉田由紀子氏（前・滋賀県知事）や寺島ひとみ氏（岐阜薬科大学教授）などに交じって私も理系の資格と仕事についてお話をさせていただきました。さまざまな現場でキャリアを継続している女性がたくさんいることを、多くの方から知ってもらった良い機会になりました。今後もこうした活動を続けていくつもりです。

「禁忌を含む使用上の注意」等は、4ページをご参照ください。

Focus

皮膚疾患の最前線にフォーカス

外用爪白癬治療剤 クレナフィン

金沢医科大学医学部皮膚科学講座教授 望月 隆

2014年9月、日本初の外用爪白癬治療剤「クレナフィン」が発売された。金沢医科大学医学部皮膚科学講座教授・望月 隆先生に、同剤の特徴を解説していただいた。

外用抗真菌薬開発小史

日本は、外用抗真菌薬の開発の分野では世界を牽引してきたと言っても過言ではない。中でも科研製薬が開発に果たしてきた役割は大きく、カブロン酸誘導体のトリクロロフェノールカプロアート（アスレタン）や汗の中に含まれ抗真菌作用を持つウンデシレン酸から誘導されたフェニル-11-ヨード-10-ウンデシノエート（デルマシド）は同社の創製したもので、外用抗真菌薬の先駆けとして1950年代から盛んに使われてきた。1975年に広い抗真菌スペクトルを持つクロトリマゾールが国外から導入され、それ以降本邦ではイミダゾール系薬剤の開発が主流となったが、科研製薬は系列の異なるベンジルアミン系のプテナフィン塩酸塩を創製、発売した（メンタックス、1992年）。国内ではその後、他社よりイミダゾール系のラノコナゾール、ルリコナゾールなどが相次いで創製されたが、今回発売されたエフィナコナゾール（クレナフィン、2014年）は科研製薬が創製したもので、外用薬としては初めてのトリアゾール系の薬剤である。本剤は、これまで国外で使用されてきた爪用の外用薬より爪を透過する効率が良く、またハケのついた容器の工夫とあまってユニークな薬剤であり、今後国際的な展開も期待される。

エフィナコナゾールはエルゴステロール合成を阻害する

現在、おもに使用されている外用抗真菌薬の作用機序は、いずれも真菌の細胞膜の構成脂質であるエルゴステロールの合成酵素の阻害である¹⁾。薬剤の系列により作用点は若干異なり、それに伴い抗真菌スペクトルも異なるが、イミダゾール系薬剤はステロイド-14-デメチラーゼ（C-14-ラノステロールデメチラーゼ）に作用し、皮膚糸状菌（白癬菌）のほか、カンジダ属真菌、マラセチ

ア属真菌にも抗真菌活性がある¹⁾。エフィナコナゾールはトリアゾール系の薬剤であるが、*Trichophyton mentagrophytes* と *Candida albicans* に対して濃度依存的にエルゴステロール生産を減少させ、MIC以下の濃度で4,4-ジメチルステロールと4-メチルステロールが貯留していくことが確認され、イミダゾール系薬剤と同様、エルゴステロールの合成を阻害して効果を発揮すると考えられる²⁾。本剤の *T. rubrum* と *T. mentagrophytes* に対するMIC₉₀は各々 0.008 μg/mL、0.015 μg/mLで、テルビナフィンやアモロルフィンと同等である³⁾。また、抗真菌スペクトルは広く、皮膚糸状菌、カンジダ属のほか、アクレモニウム属、フザリウム属、アスペルギルス属真菌など爪真菌症を起こす多種の真菌に対する抗真菌活性が確かめられている³⁾。

エフィナコナゾールは爪をよく透過する

外用剤の角質親和性は治療効果に影響する。角質親和性が高いと薬剤は爪甲に沈着し、病巣まで十分に到達しない可能性がある。また、角質に結合した薬剤は、抗真菌活性が低下する可能性がある。よって角質親和性の低い薬剤は、爪真菌症の治療に有利と考えられている。エフィナコナゾールの角質親和性や角質存在下での抗真菌効果を検討した研究⁴⁾を紹介したい。まず爪の主成分であるケラチンに対する吸着実験では、エフィナコナゾールの吸着する割合は少なかった。ヒトの爪標品を用いた薬物透過性の実験では、爪表面に単回適用した製剤を経

時的に爪甲下で定量したところ、エフィナコナゾールは透過が速やかで、累積透過量も14日間で0.1%に達することが明らかになった。ついでエフィナコナゾールを単回適用した爪の下に *T. rubrum* を含んだ培地を接触させ培養したところ、明瞭な阻止帯が形成された（図1）。さらに *T. mentagrophytes* を用いたモルモットの爪白癬モデルへの使用で爪内の生菌数が減少した（図2）。このようにエフィナコナゾールは爪の透過性が良く、角質存在下でも抗真菌活性が高いため、爪の表面への外用で治療効果が得られると期待される。

適応は厳密に

クレナフィンの処方に先立って、必ず真菌検査を行い、菌の存在を確認しておく必要がある。爪の肥厚や爪甲剥離など変形の強い爪では難治が予想され、さらに爪が伸長しない、あるいは既存の爪疾患に真菌が二次的に寄生した場合には、菌が検出されても治癒は望めない。菌を駆逐することで治癒が期待できる例を見極めて処方したい薬剤である。治療期間が長く、しかも外用するという手間がかかるため、患者の治療意欲の維持は臨床医にとって大きな責務であるし、本剤を上手に使えるか否かに皮膚科医の力量があらわれると言える。

【文献】

- 1) 望月 隆, 皮膚科の臨床 55 : 1586-1591, 2013
- 2) Y Tatsumi, et al., Antimicrob Agents Chemother 57 : 2405-2409, 2013
- 3) WJ Jo Siu, et al., Antimicrob Agents Chemother 57 : 1610-1616, 2013
- 4) K Sugiura, et al., Antimicrob Agents Chemother 58 : 3837-3842, 2014



図1 5%エフィナコナゾールによるヒト爪甲下 *Trichophyton rubrum* の発育阻止作用 (in vitro)

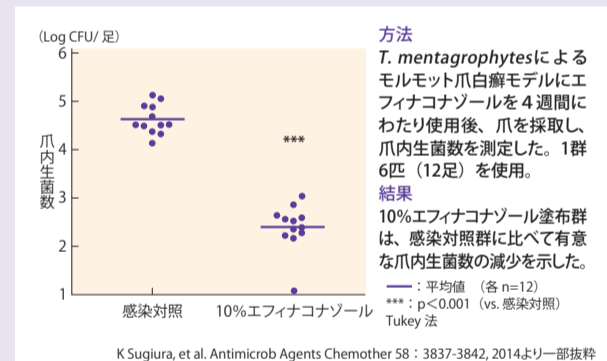


図2 モルモット爪白癬モデルでの10%エフィナコナゾール塗布後の爪内生菌数減少効果

Column 爪の病気 アラカルト<前編>

●爪白癬の診断と治療

爪の疾患で最も多いのは爪白癬である。爪白癬の臨床的な特徴は、爪甲の混濁と肥厚である。また、基本的に患部の爪甲表面は光沢があり、平滑である（写真1）。もちろん人為的な操作が加わると、爪甲の表面が削られて光沢もなくなり、凹凸不平となる。例外はSWO（表在性白色爪真菌症）で、後爪郭部皮膚から爪甲基部表面に白癬菌が侵入するために、患部では爪甲基部表面の光沢や平滑さは失われる（写真2）。診断は爪甲混濁部から角質を採取し、直接鏡検を行い、真菌要素を確認すればよい。治療はテルビナフィン125mg / 日の連日投与を行う。投与前、投与後も定期的に肝機能や血液所見などの臨床

検査を行うのは必須である。順調に爪甲が正常化すれば、6ヵ月で治療を打ち切る。爪甲遠位部に混濁部が残存していても、通常はいずれ治癒するが、3ヵ月後も混濁部がそのままであれば、テルビナフィンを再投与する。

治療開始後1、2ヵ月しても爪甲基部が正常化しない場合には、再度爪甲角質の直接鏡検を行う。真菌要素を認めれば、培養を行って起因菌を確認する。カンジダを検出すればイトラコナゾール100mg / 日の連日投与に切り替える。

初診時に爪甲の肥厚が軽度で、長期通院が困難な患者ではイトラコナゾールのパルス療法も有効である。9週間で治療は終了するが、その後も定期的に患部を観察する。



写真1
趾爪白癬
爪甲は混濁、肥厚している。爪甲表面は平滑で、光沢がある。



写真2
趾爪白癬SWO型
爪甲基部表面から白癬菌が侵入したもので、爪甲基部表面は白濁し、患部では光沢や平滑さが失われている。



写真3
指爪カンジダ症
爪甲に混濁を認める。爪白癬と区別は困難である。

東皮フ科医院 (大阪府)
院長 東 禹彦

最近発売されたクレナフィン爪外用液10%は、本邦初の爪白癬の適応を持つ外用液剤である。感染面積20～50%のDLSO（遠位・側縁部爪甲下爪真菌症）で1年間の治療が行われ、真菌学的治癒は55%、完全治癒率（感染面積0%かつ真菌学的治癒の割合）は18%であった¹⁾。外用のため血液検査は不要で、ほとんどの副作用は投与部位に局限され、今後の臨床の場での評価に期待したい。

●爪カンジダ症との鑑別

爪白癬は指爪にも生じるが、指爪の場合には爪カンジダ症（写真3）との鑑別が必要になる。いずれも爪甲の混濁、肥厚を生じるが、趾爪白癬と比較すると肥厚は軽度である。臨床的に両者を鑑別するのは極めて困難である。角質の直接鏡検でも区別することは困難で、培養するしかない。ただし、指爪カンジダ症では、ときに爪郭炎を伴っていたり、爪甲表面に横溝を生じていたり、爪甲が褐色調を帯びたりすることがある。爪カンジダ症の治療はイトラコナゾール100mg / 日の連日投与を行う。治療に1年以上を要することもある。

【文献】

- 1) Elewski BE, et al. J Am Acad Dermatol 68 : 600-608, 2013