

# Dermatologia

皮膚科臨床医のための情報紙

vol.04

January, 2016

2016年1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

## 皮膚科をとおして、人が生きていくための医療を提供する

米国留学で  
人生を決定づける出来事に遭遇

—皮膚科を選んだきっかけをお聞かせください。

東京大学医学部の学生時代は、小児科医になろうと考えていました。当時の国家試験は、春と秋の二回行われており、私が受験するときは、必須科目のほかに、皮膚科と整形外科が指定科目でした。そこで、皮膚科を必死に勉強したこと、皮膚科への関心が高まったのだと思います。

入局1年目に、新村眞人先生（現・東京慈恵会医科大学名誉教授）のもとで、イボ外来を担当しました。1年間で大勢の患者さんを診たことで、治療や鑑別診断、患者さんへの説明などができるようになりました。

その後、関東通信病院と東大病院の皮膚科医局長を務めました。いずれの病院においても、私より年上の先生方が多い中でうまくやっていくには、人とのつながりが大切であることを学びました。

—米国国立衛生研究所（NIH）に留学されていますが、どのような経緯でしたか。

NIHへの留学は、東大皮膚科に入局して間もない1981年頃、当時東大に在籍されていた故・玉置邦彦先生（元山梨医大教授、元東大教授）に声をかけていただいたことがきっかけでした。玉置先生はNIHの留学から戻ってきたところで、NIHで研究されていた接触皮膚炎に関するランゲルハンス細胞の研究を帰国後も東大病院で続けるにあたり、私を誘ってくださいました。それから2年半、玉置先生には、マウスの扱い方から研究の手技に至るまで指導していただきました。玉置先生の細かい指導に最初は驚きましたが、「研究は丁寧に行なうことが大切」ということを私に伝えたかったのだと思います。

その接触皮膚炎の研究は、私が英語論文にして、米国の学会で発表しました。玉置先生は、論文指導だけでなく、当時のNIH皮膚科部長であるステファン・アイラ・カツ（Stephen Ira Katz）先生に私のスピーチの事前チェックを依頼してくださいました。その縁で、1986年にNIHへ留学することになったのです。

NIHでは、皮膚炎に対するシクロスボリンの作用について研究しました。また、NIHならではの多様な人種の集まりの中で、私は多くの友人を得ることもできました。

留学期間中に、その後の私の人生を決定づけたともいえる出来事に遭遇しました。Mosmannらが提唱した「Th1/Th2理論」が、世界中のアレルギー研究領域で大きな反響を呼んだのです。T細胞のTh2が抗原に過剰に反応してアレルギーが起こるという理論に私は感銘を受け、「帰国したらアトピー性皮膚炎を研究しよう」と決めました。

歴史を知ることで  
標準治療が見えてくる

—帰国後の研究・臨床についてお教えください。

1988年に帰国して、当時の教授の石橋康正先生（現・東京通信病院名誉院長）と助教授の中川秀己先生（現・東京慈恵会医科大学皮膚科教授）に相談し、東大病院に「アトピー性皮膚炎専門外来」を開設しました。

ところが、その頃からメディアによるステロイド外用薬へのバッシングが始まり、ステロイド外用薬を忌避する患者さんが増え始めました。私たちはステロイド外用薬の必要性を患者さんに必死で説明しましたが、それでも患者さんが戻ってきてくれるまでに2~3年かかりました。

—アトピー性皮膚炎の診療ガイドラインの作成に携わっていましたが、印象に残っていることはありますか？

個人的なことですが、診療ガイドラインを作る過程で、先輩の先生方がその疾患の歴史を話されているのを聞き、「歴史観がないとガイドラインは作れない」ことに気づきました。アトピー性皮膚炎の概念がいつごろできたのか、その概念に基づいた治療法はどのような歴史を辿ったのかを知っておくことが大切だと思ったのです。

そこで、私はアトピー性皮膚炎の古い論文を1850年くらいまで遡って1000本ほど読みました。その内容を国際皮膚科学会のアトピー性皮膚炎の教育講演で発表したのですが、聴衆の先生方からたくさん拍手やコメントをいただいたことが、今でも忘れられません。

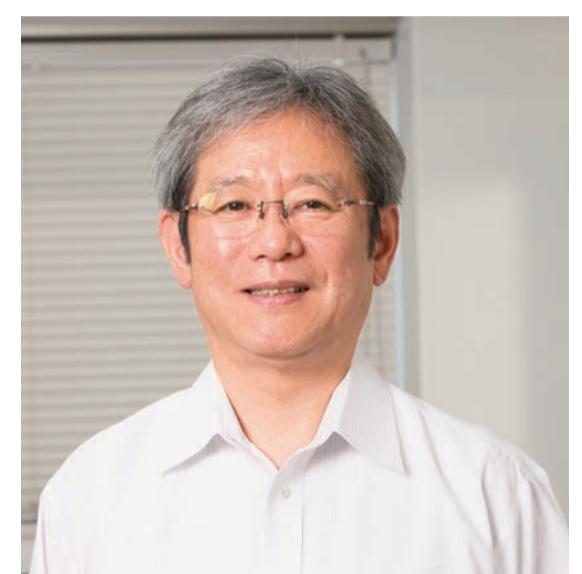
—新しい着眼点だったのでしょうね。

そうですね。着眼点ということで、ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）製剤の治療に関わったときも、大変勉強になりました。臨床試験の後期第Ⅱ相試験で用量設定試験を0.001%、0.01%、0.05%および0.1%の4群で検討した結果、bFGF製剤の至適用量は0.01%であり、この濃度より低くても高くても作用が劣る「ベル型用量反応」でした。日本では至適用量0.01%をえずくに第Ⅲ相試験を行い、承認を得ました。米国では、このベル型用量反応の高用量側で臨床試験を行ったことが開発中止の要因と考えられたため、当初、濃度は高いほうが効くと思っていた私にとって驚きの着眼点であり、生物学的製剤の濃度は人工的な薬剤とは異なることを学びました。

「カネミ油症」に向き合い  
AhRの研究に辿りついた

—41歳で、九州大学皮膚科の教授に就任されました。注力していらっしゃる取り組みはありますか？

九州大学皮膚科で、初めて「カネミ油症」患者さんの治療に携わり、有効な診断・治療法がないこと、認定問題などがあることを知りました。私は過去50年間の報告書を読み込み、ダイオキシンの血中濃度が微量すぎて測定できないことが一因にあると考えました。ちょうど、私が厚生労働省の全国油症治療研究班長に就任した2001年にはダイオキシンの検出は不可能だったのですが、数年後に分析機器の進歩で可能になりました。それ



九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 教授  
九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター センター長  
**古江増隆**

【経歴】1980年東京大学医学部卒業、同大学医学部皮膚科に入局、1984年関東通信病院皮膚科、1985年東京大学医学部皮膚科助手、1986~1988年米国・NIHへ留学、1988年東京大学医学部皮膚科講師、1992年山梨医科大学皮膚科助教授、1995年東京大学医学部皮膚科助教授、1997年10月より現職。2008年より九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター センター長兼任。

【学会】日本皮膚科学会・西部支部代議員、日本研究皮膚科学会評議員、日本乾癬学会評議員、日本アレルギー学会評議員、日本褥瘡学会評議員ほか

に伴い、2004年には診断基準を作成しました。

また、当科の辻 学先生によって、ダイオキシン類の受容体が芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor : AhR）と同定されました。この大きな発見で、ダイオキシンとAhRの結合を防ぐことができれば治療につながるのではないかと期待が高まっています。ちなみに、防御因子としてポリフェノールが考えられており、カネミ油症の患者さんにポリフェノールを多く含有する食品を摂取するよう勧めています。また、漢方薬の有用性も検討しています。

赴任当初は、「カネミ油症」の深刻な状況に「自分はいったい何をするべきか」と悩んだ時期もありました。しかし、ダイオキシンの測定で診断基準に光が差し、AhRの発見によって治療にも期待が出てきました。しかも、AhRは皮膚との関連があることもわかっています。今後どのような発見があるか楽しみです。

皮膚炎の治療を研究してきた私が、今では皮膚科の領域を超えて人間が生きていくための研究に関わっています。一般の皮膚科医と少し違う道かもしれません、今、とてもやりがいを感じています。

## ひと言

Journal of Dermatology誌の編集長をしています。この英文雑誌のインパクトファクターは、今は2.27くらいなのですが、将来は3に近づけられるようにしたいというのが、今の目標です。

## Focus

## 皮膚疾患の最前線にフォーカス

## 皮膚真菌症

長崎掖済会病院皮膚科

西本勝太郎

最近の十数年における、DNAを対象とした分子生物学的な手技、なかでもそれに基づく真菌同定法の導入は、皮膚科学分野においても大きな変化をもたらした。本稿では、その中から白癬の原因菌である*Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*) と *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) complexについて、文末の文献<sup>1~3)</sup>などを参考に最近の動きを紹介したい。

*Trichophyton tonsurans*

*T. tonsurans*は白癬菌の中でも早期に分離・命名された菌であり、*Trichophyton*属のtype speciesとされているが、多くのsynonym（同種異名）を持ち、形態学的な同定に困難をきたす菌である。

わが国において、形態学的に*T. tonsurans*と同定された菌は、2000年以前にも数例の報告があり、これらは赤紫色、平坦、粉末状のコロニーと、細長い小分生子が特徴とされていた。この菌について内外の真菌を専門とする皮膚科医の意見を聞いてみたが、「*T. tonsurans*でよいだろう」と、決定的なものではなかった。

一方、その後欧米では、小児の頭部白癬や、接触競技者から分離された菌が*T. tonsurans*と同定されており、この菌が早晚わが国に侵入することは予想されていた。多分2000年前後に、競技者などを介してわが国に持ち込まれた菌によって露出部の白癬の流行が始まった。そうした症例から分離された菌は、茶褐色、平坦、粉末状のコロニーを作り、分子生物学的手技によって*T. tonsurans*と同定された。

筆者も長崎市内の柔道競技者から同様の性状を持つ菌を分離したが、形態学的には*T. tonsurans*の条件を満たすものの、それと断定するには躊躇があった。筆者が分離した菌は金沢医科大学の望月 隆教授により、分子生物学的な手技を用いて*T. tonsurans*と同定された。形態学的に同定の困難な菌に対して、分子生物学的な手技の威力を示した例である。

一旦、このような形態学的に同定困難な菌が分子生物学的手技によって*T. tonsurans*と同定されると、他施設の同じ性状の菌もすべて形態による同定が可能となり、その後、わが国におけるこの感染症の浸淫、流行の実態が急速に明らかにされていった。一方、*T. tonsurans*の流行の詳細を明らかにするため、種内変異の検出が必要となるが、すでに分子生物学的な検索によつていくつか報告されている。

*Trichophyton mentagrophytes* complex

*T. mentagrophytes*と呼ばれる菌も異名が多い。この菌に関する分子生物学的な同定法の導入によって大きな知見が得られた。

皮膚科において、足白癬から分離されることが多い菌は、*T. mentagrophytes*の中で*T. interdigitale* varietyというべきものであり、黄白色、平坦、粉末状のコロニーを作る。一方、体部白癬や小動物から分離された*granulosum-asteroides* varietyなどと呼ばれた菌は、顆粒状、星芒状などと形容されるコロニーを作るが、その顕微鏡所見は、球形の小分生子、棍棒状の大分生子、らせん器官などの特徴を前者と共有しており、これらを同一種とみなす立場から、命名優先権に従つて*T. mentagrophytes*に統一されたものである。

1960年代より、それまで無性的な生殖のみが知られていた白癬菌・皮膚糸状菌において、有性世代があることが見出されるようになった。*T. mentagrophytes*に属する一部の菌においても有性世代が発見され、当時の命名規約によって新しい属と種名*Arthroderma benhamiae* (*A. benhamiae*)、*Arthroderma vanbreuseghemii* (*A. vanbreuseghemii*)などとして報告された。最近こうした*A. benhamiae*、*A. vanbreuseghemii*と同定された菌種による、特に小動物から

感染した白癬症例の報告が見られるが、これらは新しく発見された菌種ではなく、以前から知られていた*T. mentagrophytes*の1グループによる感染症であり、これらの菌とその宿主が問題とされているものである。つまり*T. mentagrophytes*に属する菌は、複数の有性世代の種を含むものであり、このため*T. mentagrophytes* complexと呼ばれることがある。これらの菌名については、現在若干の混乱が見られるが、今後の命名規約の整備によって変わる可能性もある。

*A. benhamiae*、*A. vanbreuseghemii*の同定は、以前は同じ種の、対立する性のテスター株との交配による必要があった。この方法は、テスター株の保持や培養条件など、いくつかの手技上の困難があり、広く用いられるることはなかった。分子生物学的手技によってこれらの菌の同定が容易になるとともに、報告例も増加する傾向にあるが、病型としては体部白癬が多く、その感染源には輸入された小動物などが含まれている。

*T. mentagrophytes* complexの菌がそれぞれ小動物からヒトまでの固有の宿主に向かって進化したものとする、これらの菌の同定が容易になれば、その感染源としての意義と、それによる白癬の症状が改めて問題となる。あるいは、今後の知識の積み重ねによって、*T. tonsurans*を含めた皮膚糸状菌と、それらの菌によって生じる皮膚症状の再編が進むことが期待される。

## 【文献】

- 1) 望月 隆. 皮膚病診療 35 : 1004-1009, 2013
- 2) 高塩満男. 西日皮膚 38 : 703-728, 1976
- 3) 加納 墓. 長谷川篤彦. 真菌誌 55 : 73-77, 2014



写真1 炎症の軽い*Trichophyton tonsurans*による顔の白癬



写真2 強い炎症を示す*Arthroderma benhamiae*による顔の白癬

## Column 爪の病気 アラカルト&lt;後編&gt;

## ●爪乾癬の診断と治療

爪乾癬の初期の病変では、爪甲表面に鱗屑を付着する点状の凹みと爪甲剥離が特徴である。また、爪甲に短い縦線状の小さな黒褐色の爪甲下血腫もときに認められる(写真1)。そのほか、油染みのような部分も認められる。皮膚のどこかに乾癬の皮疹を認めることが多いが、爪部以外に病変を認めないこともある。重症になると、爪甲全体が肥厚、混濁する。爪甲表面の光沢は消失し、爪甲表面に鱗屑を伴ったり、表面の角質が脆く、剥がれ落ち



写真1  
爪乾癬。爪甲表面に鱗屑を付着する点状の凹み、軽度の爪甲剥離、縦線状の黒褐色の爪甲下血腫を認める。



写真2  
爪乾癬。爪甲は肥厚、混濁し、爪甲表面には鱗屑が付着している。



写真3  
陷入爪。爪甲側縁は短く切られ、短く切られた爪甲側縁遠位端の刺激により、肉芽の形成および側爪郭の腫脹を生じている。

東皮フ科医院(大阪府)  
院長 東 福彦

赤、腫脹し、ときに易出血性の肉芽を形成し、疼痛を訴える(写真3)。第1趾に生じ易いが、指爪にも生じることがある。多くの治療法がある。世界的にも広く行われているが、爪母側縁の除去術は鬼塚法であれ、フェノール法であれ、レーザー法であれ、行つてはならない治療法と考えている。爪母側縁を除去すると、爪甲側縁と側爪郭皮膚との結合がなくなり、その結果としていずれ爪甲に変形を生じ、趾先端部の疼痛に悩ませられるからである。短く切られた爪甲側縁を長くするアクリル人工爪療法は、理論的にも良い治療法である。プラスチック・チューブを爪甲側縁に挿入するガター法も、短く切られた爪甲側縁による周囲の軟部組織に対する刺激を軽減する。プラスチック・チューブの固定にアクリル樹脂を利用する方法も報告されている。爪甲側縁にフックを掛け、それにワイヤーをかけて中央に引き寄せるVHO法は、爪甲の彎曲を矯正して陷入爪を治癒させる方法であるが、爪甲側縁が短い症例や爪甲が肥厚している症例では成功しないこともある。超弾性ワイヤーを用いて爪甲の彎曲を矯正する方法は、巻き爪には有効であるが、爪甲側縁が短い陷入爪には無効である。