

川崎病にみられる発疹

古川福実* 伊豆邦夫** 橋爪秀夫***

はじめに

一般に、血管炎は経時的かつ連続的に罹患血管を異にし、標的臓器も多彩である。川崎病は、40数年前に川崎富作博士¹⁾によって発表された動脈を主な炎症の場とする血管炎であり、罹患臓器も単一ではない^{2,3)}。全身諸臓器に動脈炎が観察されるが、まず非特異的炎症として全身の比較的細い動脈に炎症が起こる。次に、より太い血管に移行し

ていくことが Hamashima らによって明らかにされた²⁾。細動脈からより太い動脈（弾性型動脈や筋型動脈）への進展は第9病日から第14病日ときわめて早い（図1）。原因は未解明であるが、感染症とそれに関連したアレルギー反応が関係している可能性が高い^{1,2)}。

I 診断基準

表に示すように、主要症状と参考条項に区分さ

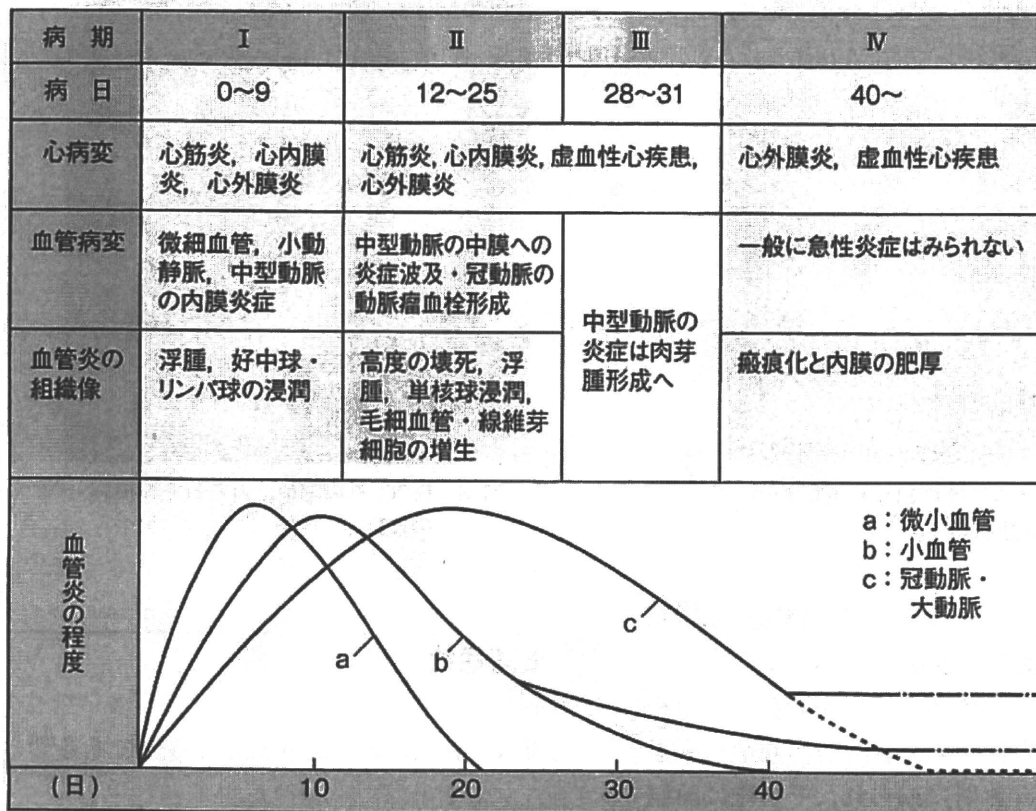


図1 川崎病の経時的な血管炎の病理変化

Furukawa Fukumi Izu Kunio Hashizume Hideo

* 和歌山県立医科大学皮膚科 [〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1]

TEL 073-441-0660 FAX 073-448-1908 E-mail: dajs@wakayama-med.ac.jp

** 九州厚生年金病院皮膚科 *** 浜松医科大学皮膚科

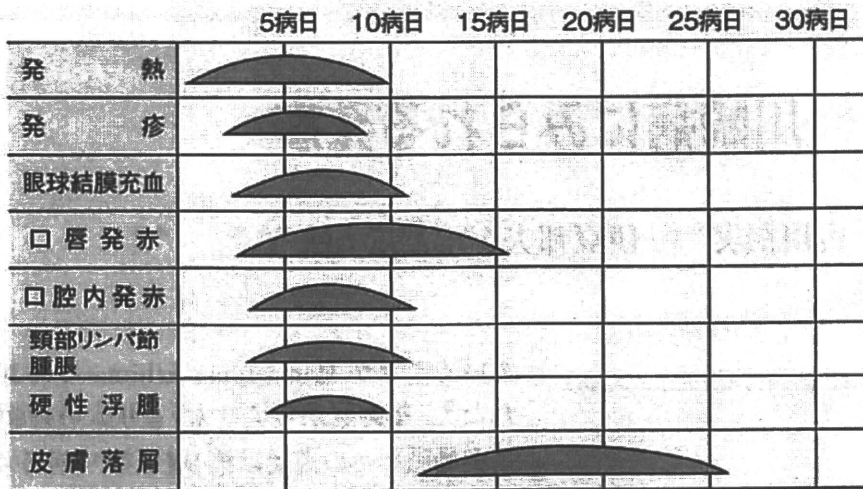


図2 川崎病 皮疹の経過



図3 体幹から下肢に出現したいわゆる不定形発疹



図4 BCG接種部位にみられた乾癬様の皮疹

れる。主要症状6つのうち4つが皮膚粘膜症状である。参考症状の皮膚症状として、BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝があげられている。主要な皮膚症状の一般的な出現順をみると、不定形発疹が有熱期にみられ、その後、両側眼球結膜の充血や手足の硬性浮腫があらわれ、指先からの膜様落屑が10日ごろから出現する(図2)⁴⁾。

II 皮膚症状

皮膚は、初期の臨床症状として重要である^{2,4,5)}。

1. 不定形発疹

出現率は約90%である。主に体幹から四肢に出現する皮疹で、最も高頻度に観察されるのは多型紅斑であろう(図3)。しかし、個疹の大きさや色調は一定でない。その組織所見は、通常の多形紅

川崎病 (MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き
(厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版)

初版	1970 年 9 月
改訂 1 版	1972 年 9 月
改訂 2 版	1974 年 4 月
改訂 3 版	1978 年 8 月
改訂 4 版	1984 年 9 月
改訂 5 版	2002 年 2 月

本症は、主として 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

1. 5 日以上続く発熱 (ただし、治療により 5 日未満で解熱した場合も含む)
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇、口腔所見: 口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化: (急性期) 手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑
(回復期) 指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記 6 主要症状のうち、4 つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤 (いわゆる拡大を含む) が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

B 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床、留意すべきものである。

1. 心血管: 聴診所見 (心雑音、奔馬調律、微弱心音)、心電図の変化 (PR・QT の延長、異常 Q 波、低電位差、ST-T の変化、不整脈)、胸部 X 線所見 (心陰影拡大)、断層心エコー図所見 (心膜液貯留、冠動脈瘤)、狭心症状、末梢動脈瘤 (腋窩など)
2. 消化器: 下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻痺性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液: 核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP 陽性、低アルブミン血症、 α_2 グロブリンの増加、軽度の貧血
4. 尿: 蛋白尿、沈査の白血球増多
5. 皮膚: BCG 接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
6. 呼吸器: 咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
7. 関節: 疼痛、腫脹
8. 神経: 髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

備考 1. 主要症状 A の 5 は、回復期所見が重要視される。

2. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹は他の主要症状に比べて発現頻度が低い (約 65%)
3. 本症の性比は、1.3~1.5: 1 で男児に多く、年齢分布は 4 歳以下が 80~85% を占め、致死率は 0.1% 前後である。
4. 再発例は 2~3% に、同胞例は 1~2% にみられる。
5. 主要症状を満たさなくても、他の疾患が否定され、本症が疑われる容疑例が約 10% 存在する。この中には冠動脈瘤 (いわゆる拡大を含む) が確認される例がある。

連絡先 〒150-8935 東京都渋谷区広尾 4-1-2 2
日本医療センター小児科川崎病研究班
電話 03-3400-1311, FAX03-3400-1394

斑の組織に似るが、真皮上層から中層にかけて密なリンパ球を中心とする炎症細胞浸潤を認めることがある。これらの炎症性細胞は CD4, HLA-DR 陽性で、さらに角化細胞 (有棘細胞) にも高率に

HLR-DR が発現している。

多形紅斑の概念も曖昧な点があり、従来から不定形発疹と呼称されてきたのも致しかたがない。水疱・痂皮は形成せず、色素沈着は原則として認

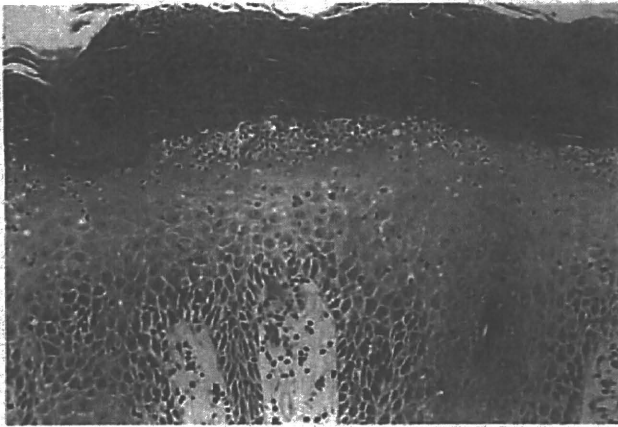


図 5 Kogoj の海綿状膿疱を伴う乾癬様組織 (図 4 の症例)



図 6 ステロイドの外用で、皮疹は 10 日で消退 (図 4 の症例)

めず、痒痒もない。

2. BCG 接種部位の限局性紅斑

接種後 1~12 か月では 60%以上の頻度で見られる。BCG 接種部位の限局性紅斑は川崎病を強く疑わせる所見であり、早期診断、不全型の診断に役立つ。図 4 は 10 か月患児の BCG 接種部位にみられた乾癬様の皮疹で、組織学的にも Kogoj の海綿状膿疱を認めた (図 5)⁶⁾。このような乾癬様皮疹では CD8 優位であるとの報告もある (私信)。

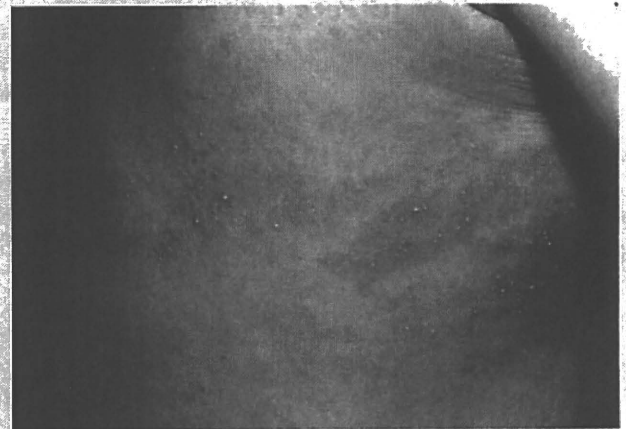


図 7 無菌性小膿疱



図 8 口唇の乾燥(A)・亀裂(B)とイチゴ舌(C)
B は九州厚生年金病院の症例

ステロイドの外用で、皮疹は10日で消退した(図6)が、容易に消退しない例もある。なぜ、このようなBCG接種部位の皮疹が出現するかは、本症の原因が不明であるかぎり結論は出ないであろう。筆者の一人は、接種によって生じた皮膚障害部のケブネル現象や細菌抗原来のスーパー抗原に解決のヒントがあると思っているが、確証はない^{7,8)}。

3. 無菌性小膿疱

6%前後に出現する無菌性膿疱であり(図7)、角層下あるいは表皮内に好中球やリンパ球からなる炎症細胞塊を認めることがある。

4. 口唇, 口腔所見

出現率は約90%である。口唇が発赤紅潮し、ついで乾燥・亀裂・出血をみる(図8A, B)。また、口腔咽頭粘膜はびまん性に発赤し、舌乳頭の腫大によりイチゴ舌となる(図8C)。

4. 両側眼球結膜の充血

出現率は約93%である。一般的には発熱後数日して認めることが多く、眼球結膜の毛細血管の1本1本が拡張して、その走行がはっきり区別できるのが特徴で、眼脂は原則として認めない(図9, <http://www.kawasaki-disease.org/>から)。

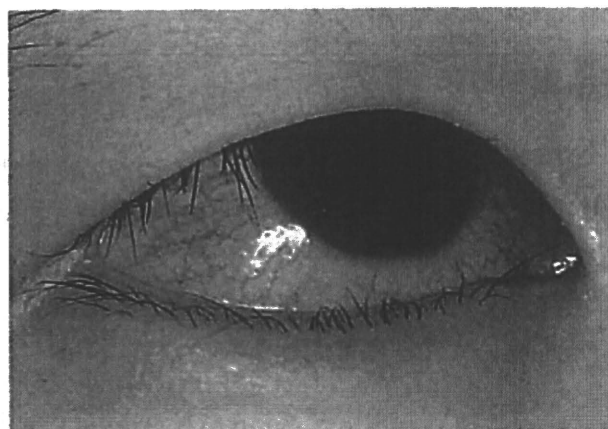


図9 眼球結膜の充血(毛細血管の1本1本が拡張)

5. 四肢末端の変化

出現率は急性期・回復期を合わせて約80%である。

急性期: 両手掌・足趾がびまん性に紅潮し、手足が硬く腫れるが(てかてかパンパンと称される)、指圧による圧痕を残さない(硬性浮腫)。

回復期: 爪と皮膚の移行部に亀裂が入り、そこから膜様の落屑がはじまる。この所見は指先からはじまることが多く(図10)、趾先の落屑は遅れるか、あるいは認めないこともある⁵⁾。

このような事象は、溶連菌感染症の際にみられることが多いが、その機序は不明といわざるをえない。



図10 膜様の落屑

おわりに

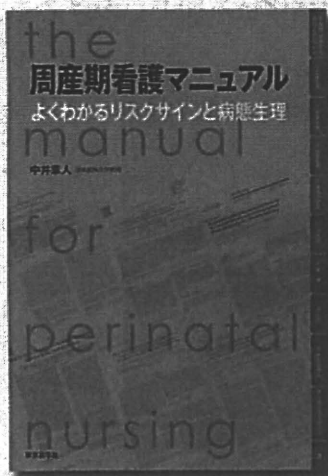
川崎病顔貌と称されるようないくつかの皮膚粘膜症状に特徴があり、個々の皮疹は多彩であるが診断的価値の高いものである。いくつかのウイルス感染症や細菌感染症と類似することがあるが、経験を積めば鑑別は可能となる。

文 献

- 1) 川崎富作：川崎病発見から40年。医学のあゆみ 222：841-844, 2007

- 2) Furukawa F: Kawasaki disease. Eur J Dermatol 5: 549-557, 1995
- 3) 古川福実, 中村智之, 金澤伸雄: 総説「時空をマーチする血管炎」。Visual Dermatology 6: 452-457, 2007
- 4) 藪部友良: 臨床症状。大国真彦, 他編: 川崎病ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp41-50, 1988
- 5) 萩野広太郎: 川崎病の診断のこつと免疫グロブリン療法のエビデンス。医学のあゆみ 222: 859-865, 2007
- 6) 岩崎加代子, 他: 乾癬様皮疹を示した川崎病の1例。臨皮 48: 653-655, 1994
- 7) 植木宏明, 古川福実: (座談会) ケブネル現象を巡って。皮膚アレルギーフロンティア 3: 100-108, 2005
- 8) 古川福実: 感染とアレルギー。皮膚アレルギーフロンティア 3: 7-12, 2005

EBMに基づく母子看護, 保健活動のスキルアップのための実践書



B5判 320頁 2色刷
定価 5,040円
(本体4,800円+税5%)
ISBN978-4-88563-184-9

周産期看護マニュアル

よくわかるリスクサインと病態生理

著者 / 中井章人 日本医科大学教授

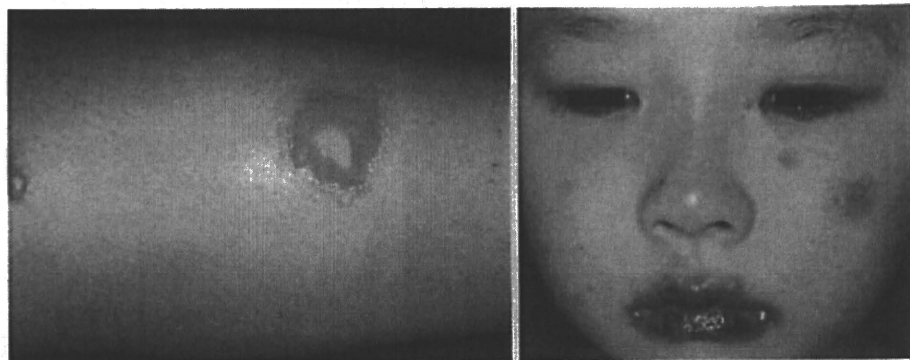
主要内容

- | | |
|---------------------------|----------------------|
| I. 異常・疾病からみたリスクサイン | II. 産科診察法 |
| 1. 妊娠前期(4~14週)のリスクサインと対応 | 1. 問診 |
| 2. 妊娠中期(15~28週)のリスクサインと対応 | 2. 全身所見, 外診, 内診 |
| 3. 妊娠後期のリスクサインと対応 | 3. 妊娠の診断, 妊婦健康診査(妊健) |
| 4. 偶発合併症のリスクサインと対応 | III. 日常生活サポート |
| 5. 分娩期のリスクサインと対応 | 1. 栄養サポート |
| 6. 産褥のリスクサインと対応 | 2. 妊産婦とサプリメント |
| 7. 新生児のリスクサインと対応 | 3. 日常生活サポート |
| | 4. 妊婦スポーツの安全管理基準 |
| | 5. 育児準備サポート |



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル
TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
http://www.tokyo-igakusha.co.jp E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp



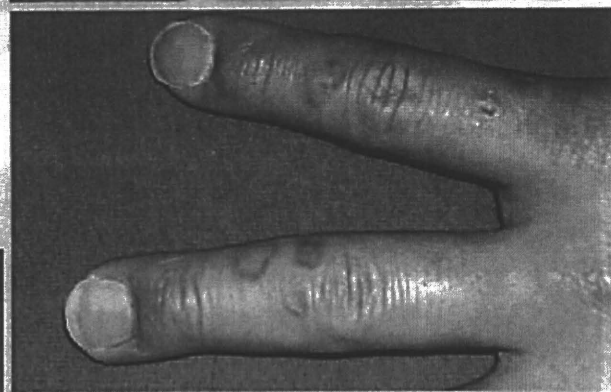
左：水疱を伴う多形滲出性紅斑，右：重症型の口唇粘膜症

■ 結節性紅斑 → p 80



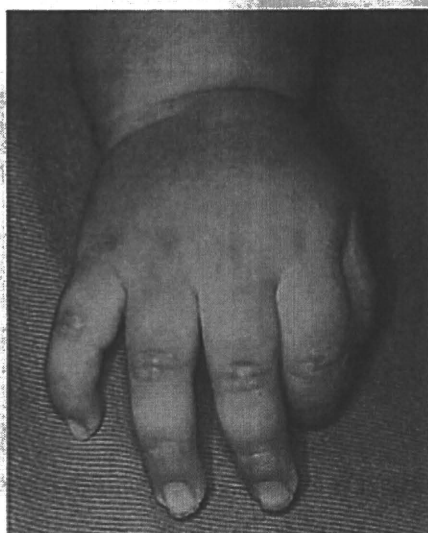
両下腿の潮紅と圧痛のある皮下結節

■ 膠原病にみられる発疹 → p 84



A
B
—
D/C

- A: 全身型若年性特発性関節炎 リウマトイド疹
- B: 全身性エリテマトーデス 円板状疹
- C: 若年性皮膚筋炎 異所性石灰化, D: Gottron 丘疹・徴候





シェーグレン症候群 環状紅斑

■ 血管性紫斑病 → p 89

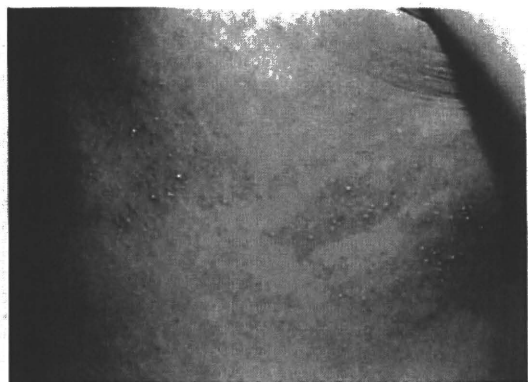


Henoch-Schönlein 紫斑

■ 川崎病にみられる発疹 → p 93



左：体幹から下肢に出現したいわゆる不定形発疹，中央：BCG 接種部位にみられた乾癬様の皮疹，右：ステロイドの外用による皮疹の消退



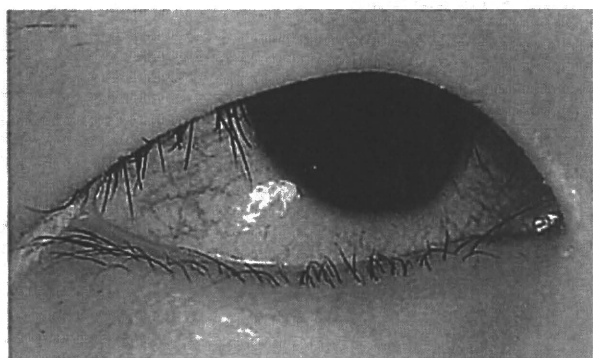
無菌性小膿疱



A
B/C



A: 口唇の乾燥, B: 亀裂 (九州厚生年金病院の症例), C: イチゴ舌



眼球結膜の充血 (毛細血管の1本1本が拡張)



膜様の落屑

術後 15 年後に再発した悪性黒色腫*

川村 哲也*^{1, 2}・山本真由美*¹・藤山 俊晴*¹
伊藤 泰介*¹・橋爪 秀夫*¹・深水 秀一*³

要 約 48歳，女性．1993年に左下腿の悪性黒色腫を切除し，DAV-フェロンを2クール行ったが，以降の経過観察は途絶えた．2008年初旬より，左鼠径部に手拳大の腫脹を自覚した．リンパ節生検，全身CTにて悪性黒色腫の多発性リンパ節転移と診断した．ダカルバジン単剤療法(1,000 mg/m²)を4クール施行したが，リンパ節転移の拡大，内臓への転移がみられた．この間，経皮ペプチド免疫療法とIFN-β(300万単位/週)局所注射，放射線療法(左大腿骨遠位端と右上腕骨頭にそれぞれ計28 Gy，7日間ずつ)にて加療したが，死亡した．本症例は，術後15年目に悪性黒色腫が，多発リンパ節転移として再発しており，超遅発転移と考えた．本邦での超遅発転移の報告例は，自験例を含め7例と非常に少なかった．

キーワード 悪性黒色腫，超遅発転移，経皮ペプチド免疫療法，長期経過観察

川村哲也，他：臨皮64：951-955，2010

はじめに

悪性黒色腫は，しばしば早期に再発，転移をきたす予後不良の皮膚腫瘍である．超遅発転移とは，悪性黒色腫の初期診断より15年以上経過して再発した症例と定義される．Tasor¹⁾が，悪性黒色腫患者2,766例中，15年以上経過を観察できた1,010例のうち，20例(2.0%)に再発がみられたと報告している．今回われわれは，左下腿原発の悪性黒色腫が，術後15年目に多発リンパ節転移として再発し，さらに多発性に皮下，骨，脳転移が進行し，死に至った症例を経験した．初診時にさかのぼり症例を検討し報告する．



症 例

患 者：48歳，女性

主 訴：左鼠径部の腫脹

初 診：2008年7月

既往歴，家族歴：1993年に左下腿外側悪性黒色腫切除術

現病歴：1980年頃より，左下腿外側の黒褐色色素斑があった．その後，妊娠，出産で放置していた．1993年より中心部の退色および，周囲に堤防状の褐色隆起が出現し，同年4月，受診した．当時の皮膚生検で悪性黒色腫(T1b N0 M0

* Recurrence of malignant melanoma recurred 15 years after surgical removal

*¹ Tetsuya KAWAMURA, Mayumi YAMAMOTO, Toshiharu FUJIYAMA, Taisuke ITO and Hideo HASHIZUME：浜松医科大学皮膚科教室 Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

*² Tetsuya KAWAMURA：沼津市立病院皮膚科 Division of Dermatology, Numazu City Hospital, Numazu, Japan

*³ Hidekazu FUKAMIZU：浜松医科大学形成外科教室 Department of Plastic Surgery, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

〔論文責任者〕伊藤 泰介：浜松医科大学皮膚科教室(☎431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1)

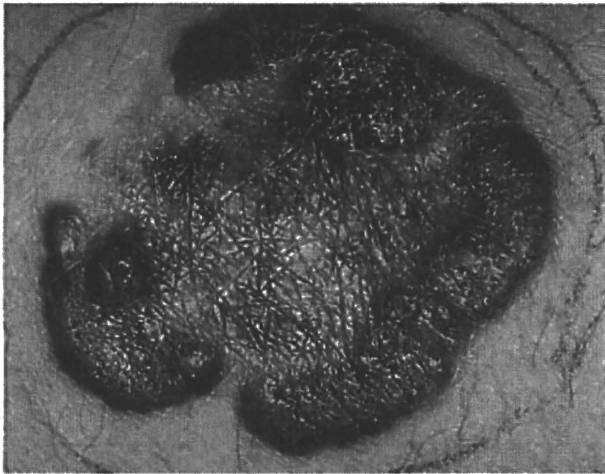


図1 1993年時臨床像

35×32 mmの周囲が堤防状に隆起する黒褐色腫瘍。中央は自然消退している。

stage Ib)と診断された。辺縁2 cmで腫瘍切除術を行い、その後、DAV-フェロンを2クール施行した。しかし、以降の経過観察が途絶えた。

2008年3月ごろより、左鼠径部の腫脹を自覚した。同年7月に当科を再受診した。

1993年時現症：左下腿外側に35×32 mmの周囲が堤防状に隆起する黒褐色腫瘍を認めた。本人の述べるところでは、数年前より中央の色調は消退する傾向であった、とのことであった(図1)。

1993年時組織学的所見：左下腿より施行した皮膚生検HE染色では表皮内、および真皮浅層には異型メラノサイトが無秩序に増殖していた。Tumor thicknessは0.5 mmであった(図2a, b)。真皮から皮下組織にかけて、線維化がみられた(図2c, d)。病変中央は、腫瘍細胞はみられなかった(図2e, f)。この組織の免疫組織化学染色は未施行であった。

再発時(2008年)CT所見：左鼠径部に4×3.2 cmと7×2 cmの腫大リンパ節を触知した。弾性硬、可動性不良であり、皮膚表面は正常であった。手術部位には再発はなかった。左外腸骨、傍大動脈、左腎静脈尾側にも多発性にリンパ節が腫大していた。その他の臓器への転移はなかった。

再発時(2008年)病理組織学的所見：リンパ節は類円形の核と好酸性の胞体を有する大小の腫瘍細胞で占められていた。1993年の病理組織像と細胞の形態は類似していたが、メラニン産生は乏

しかった(図3a)。

免疫組織化学所見(2008年)：S100発現は陽性(図3b)、HMB-45とMelan-Aは発現していなかった。

血液検査所見(2008年)：白血球数3,400/μl(正常値：3,600～9,200)(好中球54.0%、好酸球4.0%、好塩基球1.0%、リンパ球35.0%、単球6.0%)、赤血球数423×10⁴/μl、Hb 12.8 g/dl、血小板数20.4×10⁴/μl、AST 28 IU/l、ALT 17 IU/l、LDH 279 IU/l(115～208)、ALP 198 IU/l、γ-GTP 11 IU/l、BUN 11.8 mg/dl、Cre 0.42 mg/dl、UA 3.3 mg/dl、PT 11.2 sec、APTT 25.2 sec、Fib 356 mg/dl、TP抗体(-)、HBs抗原(-)、HCV抗体(-)、5-S-CD 5.6 nmol/l(8.0以下)、HLA遺伝子型判定 A020101、240201。

経過：病理組織学的所見や画像学的所見の結果から、悪性黒色腫が、多発性リンパ節転移として再発したと診断した。2008年10月中旬からダカルバジンの単剤療法(1,000 mg/m²)を開始した。化学療法に伴う汎血球減少はわずかで、消化器症状もなく4クール施行した。しかし、5クール目開始時にリンパ節炎を発症し、鼠径リンパ節が増大した。画像検査の結果とあわせて、経皮ペプチド免疫療法の適応と考えられた。ダカルバジンは中止し、2009年3月より同年8月まで、経皮ペプチド免疫療法²⁾を計6回(1回/月)行った。あわせて、皮下転移部へIFN-β(300万単位/週)を局所注射した。経皮ペプチド免疫療法の開始前は、末梢血のCD8陽性T細胞10⁴個中のチロシナーゼ特異的細胞障害性T細胞(CTL)は77個、MAGE-2特異的CTLは47個、MAGE-3特異的CTLは166個であった。終了時点では、それぞれ、76個、209個、323個と増加していた。2009年4月ごろから、皮膚転移が出現し増数および増大した。同年9月上旬から、左大腿骨遠位端の転移による疼痛に対し放射線療法(X線、28 Gy/7回)を施行した。この時期より複視を訴えた。同年9月、頭部MRIにて中脳に径1 cm大の転移が見つかり、ガンマナイフにより加療した。また、同年9月末より、右上腕骨頭の転移に対しても放射線療法(X線、28 Gy/7回)を行った。同年10月末の頭部MRIにて、脳梁膨大部右側と右側

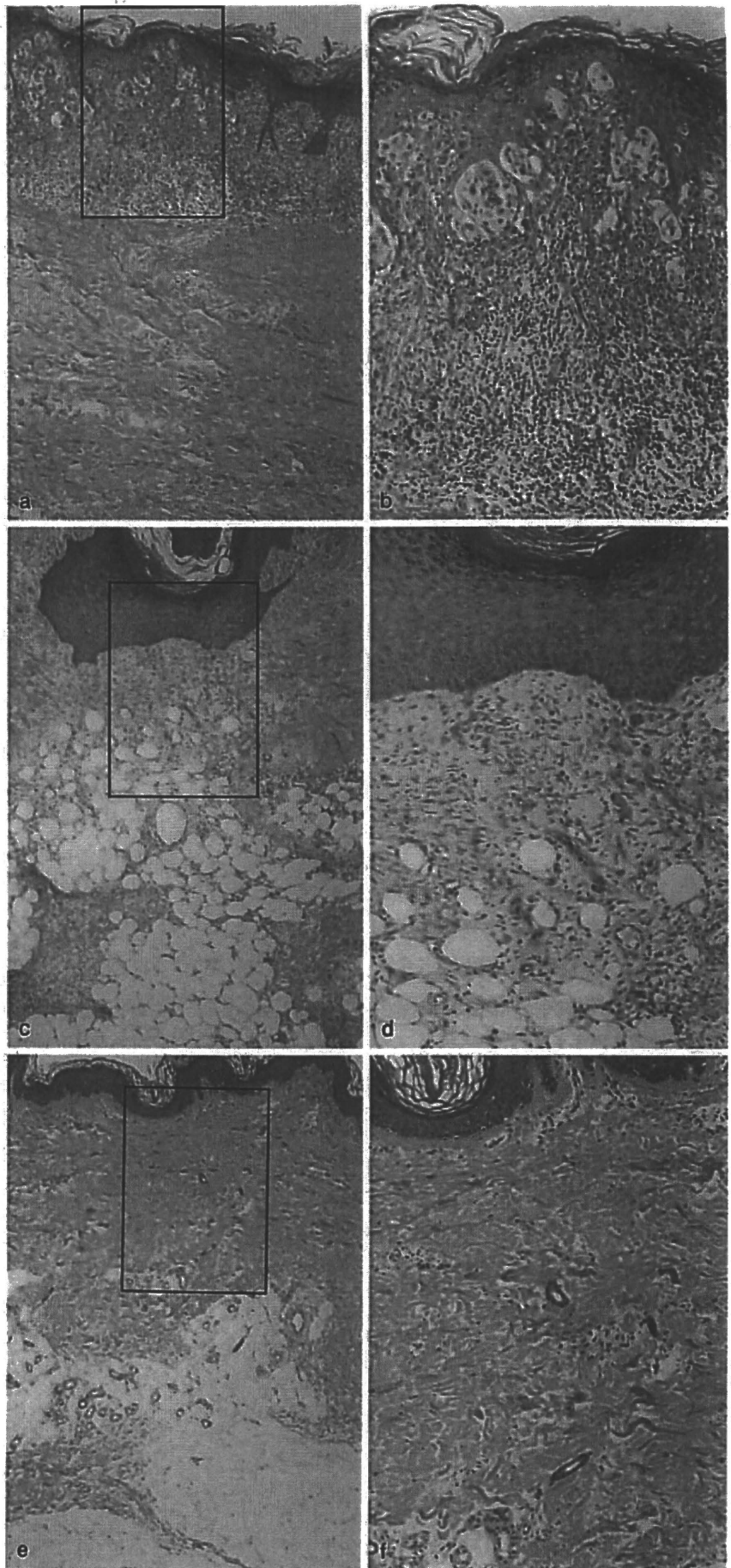


図2 病理組織像

a, b: bはa枠内の拡大像。表皮内、および真皮浅層には異型メラノサイトが無秩序に増殖している。Tumor thicknessは0.5mmである(堤防状隆起部位)。

c, d: dはc枠内の拡大像。真皮から皮下組織にかけて、線維化(堤防状隆起内側)。

e, f: fはe枠内の拡大像。病変中央は、組織学的にも異型細胞が消退している(病変中央付近)。

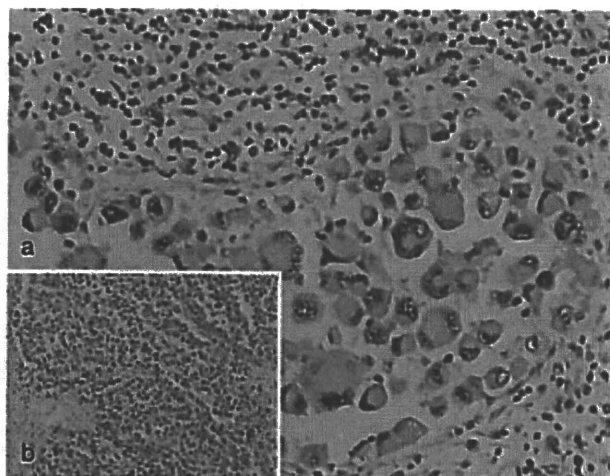


図3 再発時(2008年)病理組織像

a: リンパ節は類円形の核と好酸性の胞体を有する大小の腫瘍細胞に置換され、メラニン産生は乏しい。
b: 免疫組織化学所見にてS100陽性。

頭葉に新たな転移がみられた。同年11月初旬より、全脳照射を開始した(X線, 30 Gy/10回)。この頃より、四肢の皮下転移巣より出血が目立ち、頻回の輸血を要した。同年12月に永眠された。

■ ■ ■ 考 按

悪性黒色腫において、初回術後10年以上の再発は遅発転移³⁾、15年以上の再発は超遅発転移¹⁾と呼ばれる。前者の頻度は6.7%³⁾、後者は2.0%¹⁾と報告されている。超遅発転移症例では、経過観察が途絶えていることが多く、自験例においても15年間、無症状で経過している。2008年より急速なリンパ節の腫大がみられたことや、その後の急速な転移巣の増数や増大より、自験例を悪性黒色腫の超遅発転移と考えた。本邦における、超遅発転移の報告例は、1984年以降、調べた限りでは自験例を含め7例ある⁴⁻⁹⁾。再発時の平均年齢は58歳(中央値55歳)と中高年であり、男女比は1:6と女性に多かった。初発部位は四肢に多かった。初発時の病期はIa~IIb期であり、進行した症例はなかった。再発部位は所属リンパ節に好発するが、なかには遠隔、多発転移で再診した症例もみられた。再発までの平均年数は20年(中央値20年)であった。自験例において、性別、初発部位、初発時の病期は、上記の特徴に一致して

いた。

自験例では、経皮ペプチド免疫療法を行い、末梢血の抗原特異的CTLは上昇していたにもかかわらず、临床上効果がなかった。この理由として、まず、再発時の組織でメラニン産生が乏しく、腫瘍細胞上のメラノーマ抗原の発現の減弱が考えられた。また、病変浸潤CD8陽性細胞が、有効例²⁾では腫瘍組織に約100個/1視野(400倍)であったが、自験例では、40~50個/1視野(400倍)と、半数程度しか浸潤していなかったことも挙げられる。われわれが最近経験した経皮ペプチド免疫療法後の再発例でも、やはり腫瘍組織に10~20個/1視野(400倍)程度のCD8陽性T細胞が浸潤していた。したがって、自験例では治療後、MAGE-2特異的CTLとMAGE-3特異的CTLが組織内に十分浸潤せず、免疫学的に腫瘍細胞を攻撃しえなかったことが考えられた。

遅発転移や超遅発転移を起こしやすい誘因として、腫瘍に対する何らかの免疫機構の変化が考えられる。遅発転移は女性に多く、閉経期に再発しやすいことから、エストロゲンの腫瘍抑制効果により無病期間が長期に及ぶという報告³⁾がある。しかし、一方で男女差がみられない^{10,11)}という、相反する報告がある。自験例においても、再発が閉経期と重なり、腫瘍抑制に対するエストロゲンの関与も考えた。しかし、初発時および再発時における腫瘍細胞の免疫組織化学的染色を行ったが、エストロゲンレセプターの発現はみられなかった。自験例においては、初診の数年前より腫瘍中央の色調が消退傾向を示していることや、病理組織学的に真皮から皮下組織の一部に線維化がみられたことより、腫瘍の一部が自然消退を示したと考えた。それにより、当初tumor thicknessが過小評価されていた可能性は否定できない。また、当時はセンチネルリンパ節生検が一般的に施行されていなかったことも、自験例において超遅発転移の一因になったと考えた。超遅発転移の危険因子は同定されていないので、悪性黒色腫は長期的に定期的な経過観察が必要である。経過観察方法としては、皮膚悪性腫瘍取扱い規約に病期と年数で推奨される検査指針(診察、血液検査、画像)の記載がある。6年目以降も、診察、採血、

画像を6か月から1年ごとに行うことが推奨されているが、いつまで行うかは不明である。

稿を終えるにあたり御高閲および貴重な御意見を頂きました浜松医科大学皮膚科 瀧川雅浩先生に深謝致します。

文 献

1) Taso H, et al: Cancer 79: 2361, 1997

- 2) Yagi H, et al: Cancer Res 66: 10136, 2006
- 3) Briele HA, et al: Arch Surg 118: 800, 1983
- 4) 遠藤将光, 他: 日胸 43: 890, 1984
- 5) 大石直人, 他: 皮膚臨床 41: 275, 1999
- 6) 戸倉広一, 他: Skin Cancer 14: 83, 1999
- 7) 谷川 治, 他: 皮膚臨床 46: 1272, 2004
- 8) 山口宣久, 他: 西日皮膚 67: 348, 2005
- 9) 鮎野 彩, 他: 皮膚臨床 49: 633, 2007
- 10) Schmid-Wendtner MH: J Am Acad Dermatol 43: 605, 2000
- 11) Crowley NJ, et al: Ann Surg 212: 173, 1990

□文献紹介□

Oct4 と Klf4 の導入による毛乳頭細胞から iPS 細胞へのリプログラミング

iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell) は 2006 年に京都大学の山中伸弥教授らのグループによって、マウス線維芽細胞から世界で初めて作製された成体体細胞由来の未分化幹細胞である。線維芽細胞に代表される体細胞に「山中因子」とも呼ばれる Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc の 4 遺伝子を導入することによって、ES 細胞にきわめて類似した細胞を作製することが可能になった。

この論文では、毛包の毛乳頭細胞 (dermal papilla cell: DP 細胞) から iPS 細胞を作製できることを初めて示し、DP 細胞を利用して iPS 細胞を作製する利点が紹介されている。著者らは DP 細胞が山中因子のうち、Oct4 以外の 3 つを元々発現していることに注目した。そこで、今回は、山中因子のうち 4 因子、3 因子、2 因子をそれぞれ導入し、iPS 細胞の作製を試み、それぞれの手法ごとの差異について検討を加えた。

興味深いことに、DP 細胞では Oct4 と Klf4 の 2 因子を導入するだけで、多分化能と自己複製能を有する

iPS 細胞を作製することが可能であった。さらに 4 因子を導入した場合と比較すると作製効率は低いものの、その作製効率は他の体細胞を利用して iPS 細胞を作製した場合と比較してほぼ同レベルであった。本手法の注目すべき点は c-Myc のような癌遺伝子を導入することなく iPS 細胞を作製したことにある。また、DP 細胞は毛包から採取が容易であるという利点も大きい。

iPS 細胞は再生医療を中心に、多くの分野で注目されている。採取が容易な細胞を材料とし、少ない遺伝子の導入で、これまでと同等の効率で iPS 細胞を作製する方法について検討した本研究の意味は大きい。

TSAI SY, et al: Oct4 and Klf4 reprogram dermal papilla cells into induced pluripotent stem cells. Stem Cells 28: 221-228, 2010

(慶應義塾大学 栗原 佑一)

Short Report

スポロトリコーシスの1例

J. Visual Dermatol 10: 74-75, 2011

金林 純子*, 櫻田 和美**, 橋爪 秀夫*

Kanebayashi, Junko, Uruchida, Kazumi, Hashizume, Hideo

* 浜松医科大学皮膚科, ** 藤枝市立総合病院臨床検査科

症 例: 75歳, 男性.

主 訴: 右上肢の多発性結節.

既往歴: 外傷性くも膜下出血.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2009年8月20日ごろ, 農作業中に右中指を受傷した. その後, 手背に自覚症状を伴わない結節が出現し, 中枢側に向かい増数した. 近医を受診し抗生剤を内服したが症状改善がないため, 当科を紹介受診した.

現 症: 右手背から中枢側に向かって数珠状に結節が多発していた. 結節のあるものは, 中央が潰瘍化し痂皮を付着した.

血液検査所見: 一般血算・生化学所見に異常なし. IgG 1,964 mg/dl, CD4 51%, CD8 23.4%とほぼ正常範囲であった. PHA 18,844 cpm (41,000~79,900), Con A 17,615 cpm (34,400~62,300).

スポロトリキン反応: 陰性.

病理組織学的所見: HE染色では真皮全層にわたり好中

球, リンパ球, 組織球が浸潤しており, 円形の胞子も認められた. PAS染色やGrocott染色にて強調されて染まる真菌要素がみられた.

真菌学的所見: 27℃, サブロー寒天培地上ではちりめん状の隆起を伴った灰白色のコロニーを形成し, スライドカルチャーでは菌糸から花卉状に分芽する分生子を認めた.

鑑別疾患と診断

臨床的にスポロトリコーシス, 皮膚ノカルジア症, 非結核性抗酸菌症などを疑った. 特徴的な組織・真菌学的所見のほか, 遺伝子学的にも *Sporothrix schenckii* を同定し得たため, 本症例をスポロトリコーシス(皮膚リンパ管型)と診断した.

治療と経過

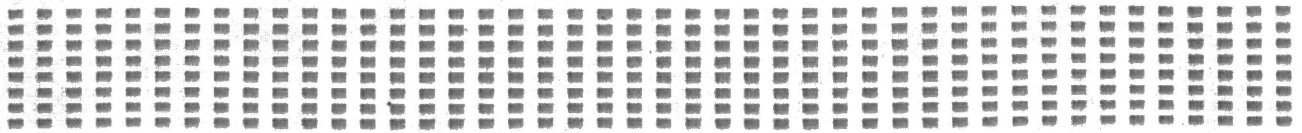
使い捨てカイロによる1日4~5時間の局所温熱療



75歳, 男性. 2009年9月初診
右手背から中枢側に向かって数珠状に結節が多発している.

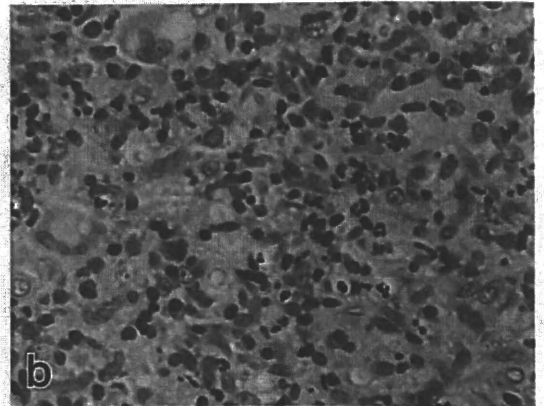
* 〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1

FAX: 053-435-2368



病理組織学的所見 (HE染色)

(a) 真皮に巣状の細胞浸潤がみられる(弱拡大).
 (b) 好中球, リンパ球, 組織球が浸潤している. 巨細胞や円形の胞子が散見される (強拡大).



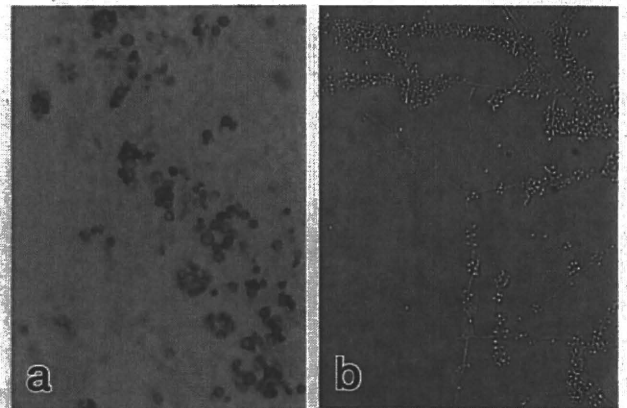
法とともに, ヨウ化カリウム 0.6 g/日の内服を開始した. 最大 1.0 g/日まで増量し, 3 カ月後に結節は平坦化した. 5 カ月間の内服を終了し 2 カ月が経過した現在, 瘡痕を認めるのみで再燃はない.

考案

スポロトリコーシスは, 自然界の土壌・植物に生息する *Sporothrix schenckii* による皮膚感染症であり, 外傷を契機に皮下に菌が接種され, 皮下結節や肉芽腫を形成する¹⁾. そのため, 自験例のような農業従事者, または家庭菜園やガーデニングなどの趣味をもつ者に多い傾向がある. 病型としては, 固定型 (fixed type), リンパ管に沿って多発するリンパ管型 (lymphangitic type), とくに免疫低下を伴う基礎疾患を有するリンパ管型スポロトリコーシスは播種型 (disseminated type) へ移行するものもあり, 本邦では稀であるが注意が必要である²⁾.

診断には, スポロトリキン反応, PAS 染色をはじめとする病理組織学的検査, スライドカルチャーによる原因菌の同定が有用である. HE 染色像での asteroid body (好酸性の放射状突起をもつ細胞外の胞子) は本症に特徴的とされるが, その検出率は 30%弱と低い³⁾.

自験例の皮膚症状は激烈であり, HIV 感染症や糖尿病などの基礎疾患を疑ったが, 明らかな合併症はなかった. しかし, 潜在的な細胞性免疫低下が存在する可能性を考え, さらに検索を行った. PHA と Con A を mitogen としたリンパ球刺激試験は, とともに T 細胞の活性化能を調べる検査であるが, 自験例では極端に低値であった. スポロトリキン反応も陰性であることから,



病理組織学的所見 / 真菌学的所見

(a) 黒色に染まる胞子が多数みられる (Grocott 染色).
 (b) 菌糸に対して分生子柄が直交し, その先端には花弁状に卵円形分生子を認める (スライドカルチャー).

本症が重症化した原因には, 何らかの T 細胞機能低下が存在することが示唆された.

分離株の遺伝子診断をしてくださった, 岐阜大学大学院医学系研究科 病原制御学分野 大楠清文先生に深謝いたします.

文献

- 1) Schenck BR: Johns Hopkins Hosp Bull 9: 286, 1898
- 2) 小笠伸二ほか: 皮膚病診療 17: 869, 1995
- 3) 楠原正洋: 真菌誌 50: 213, 2009

Key Words

スポロトリコーシス, 温熱療法, ヨウ化カリウム

(2010年7月14日受領, 9月18日掲載決定)

て繰り返す

3) CPT-11 療法

トポテシン注 1回 100mg/m² 1日1回
週1回 点滴静注

3ないし4回を1コースとし、その後2週間
以上休業し、同様の治療を繰り返す

トポテシンは高度の骨髄抑制、下痢による死亡例も報告されており、症例の選択、治療の継続に対する判断は慎重に行われなければならない。

◎ 放射線療法

有棘細胞癌は比較的放射線感受性が高い。放射線増感作用のある5-FUとともに用いられることも多く、前述のCDDP+5-FU療法との併用はFP-radiation療法とよばれる。

◎ 凍結療法

浸潤の浅い有棘細胞癌はこの方法でも治療が可能であり、侵襲の少ない方法であるので、PS (performance status) の悪い症例に対しても使いやすい。

II 基底細胞癌

病態と診断

わが国において発生する皮膚癌のうち最も頻度の高いものであり、全体の約25%を占める。基底細胞癌は頭皮、顔面に出現する頻度が高く、全体の約70%が上下眼瞼、鼻、上唇のまわりに集中している。高齢者に多い傾向があり、進行は緩徐で、強い局所浸潤性を示し、放置すると皮膚だけでなく筋肉や骨などの深い組織へと浸潤していくが、リンパ節や内臓への転移は非常にまれである。結節・潰瘍型、斑状強皮症型、表在型などに分類される。

治療方針

◎ 外科療法

治療の原則は、腫瘍の辺縁から側方に3-10mm程度の余裕をもって切開線を置き、深部についても完全に切除することである。斑状強皮症型のものについては境界が不明瞭であるため特に注意を要する。

III 乳房外Paget病

病態と診断

高齢者の外陰部に好発する。アポクリン汗腺由来といわれ、本来表皮内癌に対する診断名であるが、真皮に浸潤すると皮膚の腺癌となり、各種の治療に抵抗性で予後の悪い状態となる。外陰部のほかに肛門、腋窩、臍窩にも発生する。軽い紅斑や脱色素斑で始まり緩徐に拡大、びらんを形成したり湿潤傾向を示し、進行すると結節が生じることもある。

治療方針

◎ 外科療法

腫瘍の辺縁から1-2cm程度離して広範切除する。ただし、Paget病は肉眼的には腫瘍の輪郭が不明瞭であることが多く、根治手術の前にマッピング生検を行い、腫瘍の正確な大きさを把握して完全に切除することが重要である。皮膚欠損に対しては皮弁形成や植皮を行って再建する。原発巣に結節や硬結があって腫瘍細胞が明らかに真皮内に浸潤している場合には、所属リンパ節転移の有無を慎重に診断する必要がある。

◎ 化学療法

外科的切除が適応とならない進行期例や、他臓器転移例に対して行う。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

1) FECOM療法 (保外)

5-FU注 1回 350mg/m² 1日1回 点滴
静注 第2-6日

フェルモルピシン注 1回 40mg/m² 1日1
回 点滴静注 第1日

パラプラチン注 1回 300mg/m² 1日1回
点滴静注 第2日

オンコピン注 1回 0.6mg/m² 1日1回 静
注 第1日

マイトマイシン注 1回 3.5mg/m² 1日1回
静注 第1日

以上を1コースとし、4-5週間の休業期間を
おいて繰り返す。

2) ドセタキセル (保外)

タキソテール注 1回 60mg/m² 1日1回
点滴静注 3-4週ごとにくり返す。または

weeklyドセタキセル療法として毎週25mg/
m²を点滴静注

◎ 放射線療法

高齢者やPSの悪い症例、合併症のために手術適応とならない症例などに対して行う。放射線に対する感受性は比較的高い。

皮膚悪性リンパ腫 cutaneous lymphoma

橋爪秀夫 浜松医科大学准教授・皮膚科学

病態と診断

皮膚を原発とする悪性リンパ腫である。最近、疾患および病期分類が改訂され、2008年改訂新WHO分類の疾患分類に基づいた治療ガイドラインが本邦で策定されている (<http://www.derma->

tol.or.jp/medical/guideline.html). 悪性リンパ腫は T 細胞・NK 細胞由来のものと, B 細胞由来および血液前駆細胞腫瘍(芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍)に分けられる。最も頻度が高い菌状息肉症の典型例では, 浸潤を伴わない軽微な紅斑を主徴とする紅斑期, やや隆起して浸潤を触れる扁平浸潤期の数年から十数年を経て, 腫瘍期へ進展した後, 画像上 1.5 cm を超える所属リンパ節の腫大を伴い, 進行すると皮膚外臓器への侵襲をきたす。Sézary 症候群は, 臨床的に白血化を示す明らかな血液異常を伴う紅皮症である。菌状息肉症・Sézary 症候群の病期分類は, 通常リンパ腫に用いられる Ann Arbor 分類では適応しづらく, 2007 年 ISCL/EORTC に提唱された新 TNM 分類が用いられる。菌状息肉症・Sézary 症候群以外の皮膚悪性リンパ腫についても, 2007 年に ISCL/EORTC から新たな TNM 分類が提唱されたが, 病型間の予後に著しい差があることに加え, その根拠が不十分であり, 病期分類として臨床的に有用であるとはいえない。

治療方針

① 菌状息肉症・Sézary 症候群

紅斑期および扁平浸潤期(病期 IA-IIA) に対しては, 局所療法としてステロイド外用療法, 紫外線療法(ブロードバンドまたはナローバンド UVB 療法, PUVA 療法), またはそれに加えてエトレチナート内服療法および欧米では IFN- α が併用されている。免疫賦活外用薬であるイミキモド外用薬が有効な場合がある。従来本邦で使用され, 本邦のガイドラインでも記載されている IFN- γ は, 2010 年 4 月より保険適用が取り消され, 使用できなくなっている。本邦では保険適用ではないが, 紫外線療法・IFN- α 併用療法は高いエビデンスがある(レベル II)。進行期(IIB-IV) に対しては, このような治療に加え, 放射線照射療法, 全身放射線照射療法, 化学療法などが選択されるが, 疾患の希少性から EBM に基づく評価はほとんどない。現在の治療法は, 個々の医療者による経験則に基づいて選択されることが多い。

1. 紅斑期・扁平浸潤期

a. ステロイド外用療法

② 処方例

デルモベート軟膏(0.05%) + 白色ワセリン 混合(1対1) 1日2回 塗布

b. 紫外線照射療法 紅斑期および扁平浸潤期に用いる。

③ 処方例 下記のいずれかを用いる。

(PUVA 療法)

1) オクソラレン錠(10mg) 1回 0.5mg/kg

内服2時間後に UVA を週3回行う。最小光毒量(MPD)で開始し, 紅斑が生じるまで, 20%程度ずつ増量

(ナローバンド UVB 照射療法)

2) 0.3 ジュール/m² から開始し, 30%ずつ増量し, 1.0 ジュール/m² まで照射 週1-3回

c. 全身療法 上記の治療に抵抗する場合, 下記の治療を加えることがある。

④ 処方例

チガソソカプセル(10・25mg) 20-50mg 分1-3(保外)

2. 腫瘍期(病期 IIIB) 上記の局所療法および全身療法が無効である場合, 以下の治療を施行する。

a. 放射線療法 皮膚腫瘍に対し, 局所放射線照射を行う。多発病変に対しては, 全身皮膚電子線照射を行う。

3. 内臓浸潤期(病期 IV) 上記の病期で治療抵抗性の場合, 多剤化学療法 a, または単剤化学療法 b を行う。

a. CHOP 療法

⑤ 処方例 下記を併用する。

1) エンドキサン注 1回 750mg/m² 1日1回 3時間 点滴静注 第1日

2) アドリアシン注 1回 50mg/m² 1日1回 1時間 点滴静注 第1日

3) オンコビン注 1回 1.4mg/m² (最大量 2mg) 1日1回 20分で点滴静注 第1日

4) プレドニン錠(5mg) 100mg 分2 第1-5日

以上を3週間隔で6-8回。

b. エトポシド少量内服療法

⑥ 処方例

ラステット S カプセル(25・50mg) 25-50mg 分1 2-3週連続投与, 1-2週休薬を1コースとして繰り返す

⑦ その他の皮膚悪性リンパ腫

病型や病期によって, かなり治療法は異なるが, 一般的に緩慢な経過のものは, 局所放射線照射などの侵襲の少ない治療法を選択し, 急速進行性のものには多剤併用化学療法を選択する。

悪性黒色腫

malignant melanoma

尹 浩信 熊本大学大学院教授・皮膚病態治療再建学

病態と診断

メラノサイト系細胞の悪性腫瘍である。本邦でも

解説

湿疹 (アトピー性皮膚炎・接触皮膚炎)

橋爪秀夫

湿疹とは、表皮細胞間の浮腫と表皮内への炎症性細胞浸潤（海綿状態）を病理学的特徴とした皮疹で、湿疹三角と呼ばれる多様な臨床症状を呈する病変を指す。しかし、海綿状態が顕著ではなくても慢性の皮膚炎のあるものは、この範疇で扱われている。症候名である湿疹は、皮膚炎と同義に用いられ、乳児湿疹、おむつ皮膚炎、汗疱状湿疹、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、貨幣状湿疹、ヴィダール苔癬、うっ滞性皮膚炎、自家感作性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹などなどさまざまな疾患を含むが、ここでは代表的なアトピー性皮膚炎および接触皮膚炎について解説する。

アトピー性皮膚炎

2000年に日本皮膚科学会から初めて策定されたアトピー性皮膚炎ガイドラインは、2008年の改訂で診断基準、重症度判定を含めた診療ガイドラインとなり、さらに2009年に改訂。臨床家にとってより実際的なものになった。また、日本アレルギー学会から「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009」が刊行されている。

定義・概念

増悪・寛解を繰り返す、痒痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くがアトピー素因を持つものをアトピー性皮膚炎と定義する。診断には、①痒痒、②特徴的皮疹・分布、③慢性・反復性の経過の3点を満たすことが必要である（表）。角層のバリア機能異常と免疫学的なTh2細胞の優位な活性化がその病態の本質と考えられている。近年、患者が高頻度にフィラグリン遺伝子異常を持つことが判明した。これによる皮膚バリア障害は、アレルゲンの角層からの侵入機会を増加させると同時に、未熟な骨髄系樹状細胞に作用してTh2細胞を誘導する表皮内thymus stromal lymphopoietinの産生を増強させ、喘息や花粉症の発症にも関与することが示された。

診断

1.アトピー性皮膚炎を疑う愁訴・症状

痒痒と左右対称性に存在する慢性の湿疹病変があればアトピー性皮膚炎を疑う。肘窩や膝窩は好発部位である。側腹部などにみられる毛孔一致性丘疹は、鳥肌様皮膚として知られている。口唇皮膚の黒子様色素沈着（後天性口唇メラノーシス）は、長期の口唇炎の既往を疑わせる。爪周囲や指関節背面の左右対称性の湿疹は、手湿疹とは異なり、アトピー性皮膚炎を示唆させる。

2.診断に必要な検査

診断に特異的な検査はない。8割は血清総IgE値が高く（外因性）、2割は正常範囲（内因性）であるが、前者においてIgE値は重症度と相関する。特異的IgE値の測定は、ハウスダストやダニなどの環境抗原、小児の場合は卵白、小麦、牛乳などに対して行い、

表 アトピー性皮膚炎の定義・診断基準

アトピー性皮膚炎の定義（概念）	
アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、痒疹のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。	
アトピー素因：①家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちいずれか、あるいは複数の疾患）、または②IgE抗体を産生しやすい素因。	
アトピー性皮膚炎の診断基準	
1. 痒疹	
2. 特徴的皮疹と分布	
①皮疹は湿疹病変	<ul style="list-style-type: none"> ・急性病変：紅斑、湿潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮 ・慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮
②分布	<ul style="list-style-type: none"> ・左右対側性 好発部位：前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹 ・参考となる年齢による特徴 乳児期：頭、顔に始まりしばしば体幹、四肢に下降。 幼小児期：頸部、四肢関節部の病変。 思春期・成人期：上半身（頭、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向。
3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）	<ul style="list-style-type: none"> ：乳児では2カ月以上、その他では6カ月以上を慢性とする。
上記1, 2, および3の項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。そのほかは急性あるいは慢性の湿疹とし、年齢や経過を参考にして診断する。	
除外すべき診断	
<ul style="list-style-type: none"> ・接触皮膚炎　・脂漏性皮膚炎　・単純性痒疹　・疥癬　・汗疹　・魚鱗癬　・皮脂欠乏性湿疹 ・手湿疹（アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため）　・皮膚リンパ腫　・乾癬 ・免疫不全による疾患　・膠原病（SLE, 皮膚筋炎）　・ネザートン症候群 	
診断の参考項目	
<ul style="list-style-type: none"> ・家族歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎） ・合併症（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎） ・毛孔一致性の丘疹による鳥肌様皮膚 ・血清IgE値の上昇 	
臨床型（幼小児期以降）	
<ul style="list-style-type: none"> ・四肢屈側型　・四肢伸側型　・小児乾燥型　・頭・頸・上胸・背型　・痒疹型　・全身型 ・これらが混在する症例も多い 	
重要な合併症	
<ul style="list-style-type: none"> ・眼症状（白内障、網膜剥離など）：特に顔面の重症例　・カポジ水痘様発疹症　・伝染性軟属腫　・伝染性膿痂疹 	

（日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会，2009）

陽性となれば生活指導の根拠となるが、過大解釈すべきではない。高頻度に合併するラテックス・フルーツ症候群が疑われる場合はこれに関連する抗原も検査しておく。

Wiskott-Aldrich症候群やIPEX症候群などの免疫不全も念頭に置く。これらの疾患を疑う場合は、血液検査や皮膚生検を積極的に行う。

3. 鑑別診断

ガイドラインに示すように、皮膚リンパ腫や膠原病、特に小児皮膚筋炎は、皮疹がアトピー性皮膚炎と酷似することがある。また、皮疹からアトピー性皮膚炎と鑑別し得ない

管理・治療

1. 管理・治療の目標

日常生活への支障、および悪化の予防に関して、生活様式に応じた目標を設定する。