

学会 報告

第56回、57回日本臨床皮膚科医会 北海道ブロック研修講演会

日本臨床皮膚科医会北海道ブロック学術担当
札幌市医師会（小泉皮膚科クリニック）

小泉洋子

平成25年度は第56回、57回と2度日本臨床皮膚科医会北海道ブロック研修講演会が開催されました。

◇

第56回研修講演会は平成25年4月20日、ロイトン札幌において開催されました。副ブロック長嵯峨賢次先生の司会のもと、2題の講演がありました。

1 題目は北海道大学病院皮膚科大口由香先生が「当科で経験した深在性真菌症」、2 題目は帝京大学医真菌研究センター教授榎村浩一先生が「国際宇宙ステーション「きぼう」における微生物研究」の講演をされました。以下、概要を報告します。

第1題：大口先生

大口先生は2例の症例を報告しました。皮膚真菌症浅在性と深在性に分けられ、ほとんどが前者です。深在性皮膚真菌症は多くは外界に存在する菌が外傷等を契機に皮膚、皮下に接種され発症します。

1. 79歳男性。15年前から両上肢に痒い皮疹がありステロイド剤を外用するも改善しない。家庭菜園の趣味がある。β-Dグリカン 546.6pg/ml と高値。組織は肉芽腫を形成しグロコット染色陽性菌糸がみられた。培養は陰性。深在性皮膚アルテルナリア症の診断。
2. 89歳男性。大腿部の皮疹が主訴。丘疹紅皮症がありステロイド剤の外用をしていた。β-Dグリカンは正常。肉芽腫を形成しグロコット染色陽性。黒色真菌症であった。

いずれもイトラコナゾールを内服した。

第2題：榎村先生

榎村先生は宇宙ステーションにおける真菌研究について講演されました。真菌は多様であり病原菌種も拡大の一途にあります。10万種の既知、150万種の未知の種があり、400万種とも言われています。生命の進化と分類にみる人(動物)と真菌を模式図に示し

ます。真菌と動物はopsthokonta、鞭毛が後ろにある仲間達に属します。地球上最古にして最大の生物は真菌です。カビの形は1)単細胞で生活する酵母と、2)糸状菌一菌糸、隔壁、分岐があり、並んでいると吻合がおこる多核細胞組織、3)の基本形はきのこー有性胞子を作るための器官ーです。

宇宙ステーションにおけるカビについて

宇宙ステーションは地上400kmにあり、地球を90分で一周します。宇宙放射線は地上で暴露される1年分を1日で浴びてしまいます。 10^{-4} から ^{-6}G の微小重量、 -150 度から $+120$ 度の放射冷却があります。船内の与圧部の環境は気圧温度湿度が保たれ人と同様微生物も快適に生活できます。宇宙とは酸素が原子になる微小重量の100km以上をいいます。Mir宇宙ステーションから真菌が分離培養されました。コンピューターの基盤から、*Penicillium chrysogenum*、*Aspergillus versicolor*などです。

2002年に日本で宇宙微生物会議が開かれました。地上で無重力に近い状態での実験で、アスペルギルスは同じように生えたことが報告されました。ISSロシアモジュールでも壁に変色がありカビが生えました。シックビルディング症候群と真菌叢の関連を示すデータがあります。宇宙でホストの免疫力は低下し、微生物の病原性は増えるという論文があります。今までに宇宙飛行士は500人います。みられた感染症は真菌感染症、インフルエンザ様症候群、尿路感染症、アフタ性口内炎、ウイルス性胃腸疾患、皮下感染症、その他のウイルス感染症、感冒など多数です。

有人宇宙開発の歴史を振り返ります。有人宇宙活動の創世記は1961年4月でした。アポロプロジェクトで1969年7月16日発射、月着陸日時は20日です。宇宙では筋肉が弱くなります。宇宙船内は汚れてカビの汚染が起こります。1998年から国際宇宙ステーションが運営されました。2008年に「きぼう」の組み立てが行われました。きぼう船内実験室や保管庫のある与圧部は重力が低く、物が動きません。5 μm 以上のごみは下に落ちないで吸入されます。皮膚につきます。対流がなくなると火をつけたときに二酸化炭素で消えてしまいます。人は動かないと周りに二酸化炭素が増え死にます。有人宇宙活動では環境微生物学的側面が必要です。吉川さんは3桁の日数を滞在しました。指指試験が合わない、平衡感覚がない、角化しなく足底が柔らかくつるつるになる等の変化がありました。宇宙における人の生理はこれから確かめていかなければなりません。宇宙飛行士は船内でトレーニングし、窓から地球を見て楽しみ、土日は休みます。個室があり、台所には長ネギが置いてあったりします。塩化ベンザルコニウムで掃除してきれいに生活しています。

環境真菌について

打ち上げのときは消毒しています。環境の中にどんな菌が生え始めて移り変わっているか調べていま

す。462日、マラセチアが生きたカビではない遺伝子で見つかりました。マラセチアは顔面部の常在菌です。人についているものが剥がれ落ちた、免疫が落ちると脂性になったと考えられます。1,000日、カビが生え、Penicillium, Aspergillus sydowii, Rhodotorula miuteでした。後者は掃除の行き届いていないシンクの赤いぬめりなどを形成している菌です。さらに日がたつと、よりカビが増えました。

研究は環境真菌のあり方を知ること。人に対する影響を知る。医学的アプローチをすることです。一人一人にフライトサーजनがついています。プライバシーは決して話さないが分からない皮膚病は多数あります。精神科、耳鼻科、整形外科疾患もあります。

未知の宇宙と真菌のご講演に驚きご研究の大切さ、未来へのきぼうのふくらみを感じました。



第57回日本臨床皮膚科医会北海道ブロック研修講演会は平成25年11月9日札幌プリンスホテルにおいて開催されました。旭川医科大学皮膚科学講座教授飯塚一先生が「乾癬治療のバイオロジック2013ー全身性炎症性疾患としての乾癬ー」と題して講演されました。以下、概要を報告します。

日本乾癬学会における2012年までの累積登録患者数は、男性33,850人女性17,202人です。2012年度新規登録患者数は2,660人(男性1,764、女性896)でした。日本の患者数は20万人はいるだろうというのが近年の見解です。乾癬では正常の30倍の表皮細胞増殖があります。細胞の作用で30倍というのはめったにないものです。基底細胞の数を増やす速度が歩く人と時速100kmの差になります。乾癬皮膚における基底細胞の増殖の最初のスイッチはプラズマサイトイド dendritic cell (p-DC)です。IFN- γ を産生し、TIP-DCを活性化しTNF- α 、IL-23、IL-20を産生させます。TNF- α はTIP-DCを持続的活性化します。IL-23はTh17の活性化に必須です。Th17がIL-17、IL-22を作り、IL-22はStat-3のリン酸化、ケラチノサイト(基底細胞)の活性化をきたします。ケラチノサイトはVFCFにより血管内皮細胞またIL-18、Gro- α により白血球を活性化します。表皮培養液にIL-22を入れると顆粒層が消えて角層が厚くなり、Stat-3が発現します。また乾癬患者の血中TNF- α 濃度は高く、重傷度を示すPASIスコアと有意な正の相関を示し、皮膚と関係がありそうです。IL-17、IFN- γ でも同様でした。

メタボと乾癬の関係について

乾癬の人はfatty, friendly, fertileとE.Farberは言っています。Christophersは肥満の多いことを証明しました。伊藤裕氏のメタボリックドミノのスキムに示されるように、メタボでは多くの疾患がかかっています。内臓脂肪はサイトカインを作る活発な組織です。TNF- α 、IL-6、アンジオテンシノー

ゲン、アディポネクチン、レプチンなど。交感神経に働き、高血圧になります。TNF- α を内臓脂肪が産生すると乾癬を発生させやすいと考えられます。日本人の年代別BMIを1977~99年にてみると、男性はすべての年齢で増え、女性は60代以上で増えています。乾癬登録患者男女比は2:1です。欧米では乾癬に性差がありません。一つのストーリーは、登録を始めてから男性の肥満度が上がっています。同じ乾癬の素因を持っていると表現しやすくなるため男性患者は減りません。女性はじわっと高齢者の肥満が増えていますが、ほぼ横ばいです。メタボリックドミノを見ると、インスリン抵抗性とASOは高い相関があり、動脈硬化は脂質蓄積症というより炎症であり(Russel Ross1999)、その炎症の元のプライマリーサイトカインはアディポサイトカインであるTNF- α 、IL-6です。TNF- α と相互抑制性であるアディポネクチンは乾癬で低く、乾癬では関節リウマチと同じようにTNF- α とアディポネクチンと関連性があると考えられます。

イギリスで乾癬と心筋梗塞に対する5年間前向き研究(JAMA)が行われました。患者130,000人、対照557,000人。乾癬をメソトレキセート、エトレチネートで治療している重症127,000人は、心筋梗塞のリスクが高かったのです。オランダのBoehnkeは乾癬の存在自体が炎症を介して動脈硬化、心筋梗塞の誘因になると述べています。旭川医大の高橋氏は乾癬156人の患者を検討し、肥満が多く虚血性心疾患の頻度が高いことを報告しています。治療したらリスクを減らすことができるか、Wu氏は2012年後向き研究で外用のみの患者と比較したイベント比は抗TNF製剤、全身光線療法の患者が低く、重症乾癬に対する強力な治療は心筋梗塞のリスクを抑える可能性があるとしています。

TIP-DC、Th17、ケラチノサイト、内皮細胞、白血球、p-DCすべてがTNF- α を産生します。乾癬では肥満が多く、肥満は乾癬の病態に関与している可能性があります。このことは患者数の性差、乾癬患者数増加を説明できるでしょう。抗TNF製剤、シクロスポリン等の乾癬の強力な治療は虚血性心疾患発症を予防する可能性があります。肥満は脂肪細胞がTNF- α を出すことによって乾癬のp-DCを発現させやすく、乾癬の皮疹部から大量のTNF- α が出てメタボリック症候群に関連してしまいます。乾癬は全身疾患でありメタボに関連しているのです。

質問がありました。Q:患者はレプチンが高く感受性が低下しているのは後天的なものです。不応状態と説明されています。外用の人は下げないのですか。

A:外用そのものがリスクを下げていないかは結果が出ていません。外用治療患者は症状も軽いのでリスクも低いです。

重症乾癬の全身疾患としてとらえていくことの重要性を認識しました。