

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2011年7月14日放送

第74回日本皮膚科学会東部支部学術大会③教育講演7

「最近報告された新しい皮膚病」

東京慈恵会医科大学第三病院 皮膚科教授
上出 良一

臨床観察の結果、新しい疾患名が次々と提唱されます。それらのすべてを網羅することは演者の能力を超えるものですが、本日は最近目についていた疾患概念として興味あるものをいくつか取りあげて紹介したいと思います。

Dermadrome

まず、Necrolytic Acral Erythema が C 型肝炎などの新しい dermadrome としてすでにいくつか報告があります。1) 1996 年に el Darouti らが提唱した疾患で、皮膚症状は壊死性遊走性紅斑や栄養障害性の皮膚症状に類似しますが、肢端に限局するのが特徴です。当初、C 型肝炎の dermadrome として報告されたのですが、HCV 陰性例も報告され、栄養障害性も考えられています。肝炎と診断される前に生じることが少なくないので、四肢末端部の診断のつかない紅斑を診たときに思い出してください。

さて、Dermadrome の謎と言う話があります。皆さん、Pubmed で dermadrome をキーワードにして検索してみたことはありますか？ヒットするのはわずか 7 件。それも全て日本人の著者です。少し前ではたったの 3 件でした。論文は安田利顕先生と西山茂夫先生の、邦文雑誌の英語抄録です。では医学中央雑誌ではどうでしょう。1983-2011 年の検索では、デルマドロームは会議録を除いて 292 件ヒットします。このように日本からの論文ばかりです。このことは以前、デルマドロームについて調べたときに気がついたので、もしかしたら、デルマドロームは、スキンシップやサインペンと同じく和製英語ではなかろうかという疑問が出てきました。そこで、ある時、東京大学名誉教授の久木田淳先生にこの疑問をぶつけてみたところ、「デルマドロームはちゃんとし

た英語だよ」といわれて、一冊の単行本を下さいました。Kurt Wiener 著の「Skin manifestations of internal disorders (Dermadromes)」という立派な本です。1947年に出版されています。久木田先生がアメリカ留学中に買われたそうです。Wienerはその序文で、「内臓疾患の皮膚徴候を表す、正確で曖昧さのない短い言葉が必要だとして、dermadrome という単語を創ったと」記しています。目次を見るとたとえば麻疹や結核の皮膚症状も項目に入っています。すなわち本の題名通り全身疾患の皮膚症状を全て網羅しているのです。一方、我が国では内臓疾患と関連して生じることがある別の皮膚疾患という限定された概念としてとらえられています。当時の先進的なリーダーの方々が、皮膚所見をしっかりと診ることで、全身疾患の存在を知ることができるという、皮膚科医の重要な役割を強調するためにこのような概念を導入されたものと思われます。しかし、欧米では何故かデルマドロームの概念は拡がらず、主要な海外の皮膚科教科書の索引にも出ていません。たいていは systemic disease に伴う皮膚所見というような扱いです。ということで、デルマドロームは和製英語ではないことが分かり安心しましたが、現在日本で用いられているような限定した意味でのデルマドロームという概念は、皮膚を診て全身疾患を発見する上で非常に有用な概念と思います。これからは日本から世界へ逆紹介していく時期かも知れません。

Koebner 現象

Koebner 現象という有名な症候があります。皮膚に対する様々な外的刺激により、その部位に原疾患の症状が誘発される現象です。Koebner 現象は形態的に同じ皮疹が生じる現象ということで isomorphic phenomenon とも呼ばれます。一方、以前、何らかの皮膚疾患があつて治癒した部位に、それとは全く関連のない別の皮膚疾患が生じることがあり、Wolf らは 1995 年に *Int J Dermatol* に Isotopic response として報告しています。2) 最も多いパターンは、帯状疱疹が治癒した瘢痕部に、好酸球が浸潤する Post-zoster eosinophilic dermatosis です。(表 1) Wolf の isotopic response がなぜ起こるかについては、続発する疾患が様々であり、それぞれ機序は異なることが考えられます。いずれにしても新しい皮膚疾患が、それと無関係な既存の皮膚疾患の治癒した部位に生じる現象を、isotopic response というキーワードで一括し、今後とも蓄積していくことが、新たな病因解明に繋がることを期待したいと思います。

表1 帯状疱疹治癒部位にIsotopic responseで生じた疾患

- 肉芽腫 (主に環状肉芽腫)
- 良性腫瘍 (血管腫, 表皮嚢腫)
- 悪性腫瘍 (癌, 白血病/リンパ腫の浸潤)
- 免疫疾患 (扁平苔癬, アレルギー性接触皮膚炎)
- 感染症 (ウイルス, 細菌, 真菌)
- ざ瘡様発疹
- 反応性穿孔性膠原線維症
- 好酸球性皮膚症

Lee JH, Kim HS, Kim HO et al. A Case of Post-zoster Eosinophilic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2009; 21: 274-6.

Nicolau 症候群

IFN- α の注射で皮膚壊死が起こることがしばしば報告されています。局所注射後に皮膚の壊死や潰瘍形成が生じる病態は、Nicolau 症候群あるいは Embolia cutis medicamentosa とよばれ、1924 年と 1925 年に Freudenthal と Nicolau により報告されています。3) 主に筋肉注射後に生じる皮膚、皮下組織、筋肉の非感染性壊死とされ、注射局所に激痛、浮腫、発赤、腫脹、リベド、硬結を生じ、最終的には壊死に陥ることもあります。全身性の虚血性変化、神経症状も起こしうるとされています。

(表 2) 早期の診断が重要で、ステロイドやヘパリンの局注、晩期にはデブリドマン、植皮などの外科的処置も必要となります。Nicolau 症候群の病因として、血管の炎症、閉塞、交感神経性血管攣縮、結晶析出など様々な要因が考えられています。現在は何々による皮膚壊死などと報告されていますが、局所注射による皮膚障害を Nicolau 症候群としてまとめておけば、病因を考える上で有用と思われます。

表2 Nicolau症候群を生じる薬剤3)

- 生物学的製剤: インターフェロン, ワクチン, エタネルセプト
- 抗ヒスタミン薬: 塩酸ヒドロキシジン, ジフェンヒドラミン
- 前立腺癌治療薬: 酢酸リュープロレリン
- NSAID: ジクロフェナック
- 局麻剤: 塩酸リドカイン
- ステロイド: トリアムシロン
- ビタミン剤: シアノコバラミン
- 向精神薬: フェノバルビタール, クロルプロマジン
- ワクチン

皮膚粗鬆症

高齢者が増えてちょっとした外力で皮膚が剥離することはよく経験します。このような高齢者に見られる慢性の皮膚の脆弱性や機能不全を Dermatoporosis、直訳すれば皮膚粗鬆症と呼称することが 2007 年に Kaya と Saurat により提唱されています。4)

骨粗鬆症になぞらえたものです。かれらは脆弱性の形態的症候として老人性紫斑、星芒状偽癒痕、皮膚萎縮を挙げています。機能的脆弱性として軽微な外傷による皮膚剥離、創傷治癒遅延、難治性萎縮性皮膚潰瘍、皮下深部の血腫これを deep dissecting hematoma と呼んでいますが、大きな血腫による皮膚壊死が生じることがあります。(図 1) 高齢女性の下腿に好発し、当初は



図1 Deep dissecting hematoma. 皮膚粗鬆症(Dermatoporosis)の重症型。自験例

丹毒や蜂窩織炎に似た下腿の疼痛と発赤、腫脹です。そのままにしても吸収されることが多いのですが、内部からの圧迫のため、後に大きな皮膚壊死を生じて難治性潰瘍を形成することがあります。長期のステロイド内服、抗凝固剤内服がベースにあるこ

ともよくあります。診断が遅れることが多く、疑いがあるときはすぐに MRI で深部の血腫を確認し、積極的に深部まで切開して血腫を除去します。壊死を生じたら早めにデブリドマンします。その後は二次治癒を待つか植皮と言うことになります。早期の診断と積極的な切開が壊死の拡大を防ぎます。

自己炎症症候群

最後に自己炎症疾患について簡単に紹介いたします。以前より、病因不明の家族性で周期的に発熱を来す疾患が知られていました。1999年に McDermott らは、これを **autoinflammatory syndrome** 自己炎症症候群として総括し、明らかな病原体や自己抗体、自己反応性 T 細胞などの関与なく生じる炎症性疾患と定義しました。その後、研究の進展に伴い 2010 年に、提唱者の一人である Kastner は、宿主の素因が密接に関連して、主に自然免疫系に属する細胞や分子によって引き起こされる、異常に亢進した炎症を特徴とする疾患として、自己炎症疾患を再定義しました。5) 自己免疫疾患が獲得免疫系による自己組織に対する異常反応とすれば、この自己炎症疾患は自然免疫系の異常亢進による炎症という位置づけです。自己炎症疾患

として挙げられている疾患は多種多様で、遺伝性周期熱、無菌性化膿性炎症、肉芽腫性疾患やいくつかの皮膚・骨疾患などが挙げられています。遺伝的異常を基盤に、様々な外的刺激がきっかけとなり、IL-1 β 、TNF などの炎症性サイトカインが異常に産生され、発熱を中心にさまざまな臨床症状が発現します。皮膚症状も大切で、疾患により異なりますが、紅斑、蕁麻疹、潰瘍、肉芽腫などが見られます。IL-1 等に対する抗サイトカイン療法の有効性が知られています。発熱を伴い繰り返す炎症性の病態を呈し、診断に苦慮する症例を見た場合は、この自己炎症性疾患も鑑別診断として挙げておく必

表3 主な自己炎症性疾患の臨床的分類5)

遺伝性周期熱 Hereditary Recurrent Fevers
 家族性地中海熱
 TNF 受容体関連周期熱 TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
 高IgD血症を伴う周期熱 Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)
 家族性寒冷自己炎症症候群 Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)
 Muckle-Wells症候群
 新生児免疫多臓器炎症性疾患 Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)
 特発性発熱症候群 Idiopathic Febrile Syndromes
 Systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA)
 成人Still病 Adult-onset Still's disease
 Schnitzler症候群
 化膿性疾患
 Pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)
 肉芽腫性疾患
 Blau症候群 Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy
 Crohn病

(つづき)

皮膚・骨の自己炎症性疾患
 IL-1受容体拮抗欠損
 Majeeed症候群
 Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)
 Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO)
 代謝性疾患
 痛風
 偽痛風
 2型糖尿病
 補体異常
 Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS)
 Age-related macular degeneration Complex
 血管炎
 Behcet病
 マクロファージ活性化症候群
 Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 2次性HLH
 蓄積症
 Gaucher病
 動脈硬化症
 線維症
 石綿症/ケイ肺症

要があります。最後に、自己炎症疾患についてのエッセイの中で、Kastner は、「医学においても他の科学の領域と同じように、terminology、用語はその原因の理解と共に進化していくものである」と述べています。これからも新しい疾患概念に注目していきたいものです。

- 1) el Darouti M et al, Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of viral hepatitis C. Int J Dermatol. 35:252, 1996
- 2) Wolf R, Brenner S. Ruocco Vet al. Isolopic response, Int J Dermatol 34: 341, 1995.
- 3) Marangi GF, et l: J Dermatol 37: 488, 2010
- 4) Kaya G, Saurat JH, Dermatology, 215: 284, 2007.
- 5) Kastner DL, et al.: Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. Cell, 140:784, 2010.