

抄 録

第7回中国研究皮膚科セミナー

日時：平成23年11月5日（土）15：45～19：15

場所：シェラトンホテル広島 3F「水輝」

共催：中国研究皮膚科セミナー

協和発酵キリン株式会社

情報提供

協和発酵キリン株式会社 中国学術企画グループ

研究発表 1

座長 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

助教 信藤 肇 先生

1. セルロースの硫酸化による抗アレルギー作用機序の検討

広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学¹⁾,広島文教女子大学人間科学部²⁾○森桶 聡¹⁾, 平郡隆明¹⁾, 内田一恵¹⁾, 柳瀬雄輝¹⁾,
岩本和真¹⁾, 三原祥嗣¹⁾, 鈴木秀規²⁾, 秀 道広¹⁾

【背景】IgEはアトピー性皮膚炎や気管支喘息をはじめとする種々のアレルギー疾患の発症や病態形成において重要な役割を担っており、IgE産生の抑制はアレルギー疾患制御における主要な治療目標のひとつと考えられる。我々は、これまでに海藻由来の硫酸化多糖類であるフコイダンがIgE産生抑制作用をもつことを報告してきた。また近年、硫酸化多糖類は抗ウイルス活性、抗腫瘍活性などをもつことが知られ、それらの生理活性の発現には硫酸基の存在が重要であることが示唆されている。我々は多糖類の硫酸基がフコイダンの抗アレルギー作用において重要な役割を担っていると考え、今回、安価で入手が容易な中性多糖類であるセルロースに硫酸基を付加することによりIgE産生抑制作用を獲得するか否か、またその作用機序について検討を行った。【方法】セルロースを三酸化硫黄-ジメチルホルムアミ

ド錯体を用いて処理し、硫酸化セルロースを合成した。BALB/cマウスの脾臓由来B細胞をIL-4および抗CD40抗体で刺激する*in vitro* IgE産生系に、硫酸化セルロース、または対照としてメチルセルロースを添加し、IgE産生に対する効果を検討した。また、脾臓由来T細胞を抗CD3抗体、抗CD28抗体で刺激する培養系で、硫酸化セルロースがサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。【結果】硫酸化セルロースはマウスB細胞のIgEクラススイッチを阻害し、IgE産生を抑制した。また、T細胞受容体刺激によるT細胞からのIL-4産生を抑制し、IFN- γ 産生を増強した。【結論】セルロースを硫酸化修飾すると、フコイダンと同様にIgE産生抑制作用を獲得した。その機序として、B細胞に対する直接作用のほか、Th1/Th2バランスの是正も関与している可能性が示唆された。

2. 血漿交換を施行したSJS/TENの2症例

川崎医科大学皮膚科学

○林 宏明, 岡 大五, 桑原千晶, 岡本真由美,
松尾明子, 牧野英一, 藤本 亘

【症例1】30歳, 女性. 2011年3月, 感冒症状が出現. 5月2日に漢方(カイゲンG)を内服し, 5月4日に40度の発熱と皮疹が出現したため当科紹介. 体幹部に爪甲大の淡い紅斑を認め, 眼瞼部に紅斑, 腫脹, 充血を認め開眼困難であった. 口唇粘膜にはびらん, 小水疱を認めた. 採血では, T-Bil 3.8 mg/dL, ALT 674 IU/Lと高値. ステイブンス・ジョンソン症候群と診断し, ステロイドパルス療法を施行, 体幹部の紅斑は消失したが, 粘膜病変および肝機能障害(T-Bil 13.0 mg/dL, ALT 941 IU/L)が増悪した. ステロイドは無効と判断し単純血漿交換療法(PE)を施行し, 粘膜病変, 肝機能障害は改善したが, 3日目には蕁麻疹, 呼吸苦が出現し, FFPによるアナフィラキシーと考えて中断した. 中止後, 肝機能障害の再燃を認め二重膜濾過血漿交換法(DFPP)を行った.

【症例2】81歳, 男性. 2011年5月13日, 高尿酸血症に対してザイロリックを処方された. 5月22日, 顔面, 体幹, 四肢に皮疹が出現し, 口腔内の違和感が出現したためステイブンス・ジョンソン症候群

として近医に入院となった。ザイロリックを中止し、ステロイドパルス療法を施行されるも皮疹の改善なく、38度の発熱も持続し、足底には水疱が出現してきたため、5月27日当科に紹介となった。当科、入院後、ステロイド治療を中止し、単純血漿交換療法(PE)を3日間施行し皮疹はほぼ改善した。

2症例における経過中の血清、症例2では水疱内容液も用いて26種類のサイトカインをMILLIPLEX® 26-Plex Premix beadsを用いてアッセイを行い、Luminex®200を用いて測定し、解析を行った。またsFasLの測定はELISA Kit (MBL)を用いて測定した。症例1ではPEおよびDFPP前後でのサイトカインを測定し、症例2ではPE前後での血清および水疱内容液におけるサイトカインを測定したので報告する。

研究発表2

座長 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
准教授 三原祥嗣 先生

3. Conventional PCR法及びReal-time PCR法による日本紅斑熱の早期診断法

島根大学医学部皮膚科学¹⁾,
島根県保健環境科学研究所²⁾,
島根県立中央病院³⁾,
国立感染症研究所⁴⁾

○新原寛之¹⁾, 田原研司²⁾, 高垣謙二³⁾,
花岡 希⁴⁾, 安藤秀二⁴⁾, 森田栄伸¹⁾

日本紅斑熱は、マダニ媒介性で*Rickettsia japonica*を起原菌とし、発熱、発疹、倦怠感を呈する4類感染症(全数届出)である。近年増加傾向にあり、昨年だけで1都1府15県から133例が届けられている。日本紅斑熱は早期の有効な抗生剤投与にて、予後は良好となるケースが多いが、本邦で日本紅斑熱症例が初めて報告されて以来、全国では8名の死亡例と、治癒例にもDICに至った数多くのケースが報告されている。このことは、同様な症状を呈し、治療方針がまったく異なる疾患が多数存在する上に、鑑別に有用なマーカーがコマーシャルベースで測定できず、早期の治療介入が困難であるためと考えられる。

そこで、本症に対する早期診断法の確立が必要であり、島根県の実例を紹介し、迅速診断として遺伝子検査法(Conventional PCR法と花岡ら*が開発したTaqMan-MGB probeを用いたReal-time PCR法)の有用性について報告する。

当科で診断・治療された日本紅斑熱患者2例及び島根県立中央病院の19例、岡山県の2例で、全血、血餅検体と虫刺にて形成された痂皮検体について、Conventional 及びReal-time PCRを行った。全血、血餅抽出DNAのPCRによる診断率は、Conventionalで20%、Real-timeで30%であったが、痂皮検体ではいずれもほぼ100%であった。治療開始時期と予後経過を比較したところ、発病(初期症状の発熱を起点とする)後2~4日以内に有効な抗生剤投与を行った13例は2~4日で軽快したのに対し、発病後5~8日に治療を開始した11例のうち7例は有熱期間が7~10日持続し、さらに4例はDICを併発して、寛解に2週間以上を要した。すなわち、早期治療が重要な本症において、早期診断のための遺伝子検査や病原リケッチア分離に供することが可能な急性期の患者検体の確保が必要と考える。

*花岡ら. Emerging Infectious Diseases, 15:1994-1997, 2009.

4. 種痘様水疱症と蚊刺過敏症の血中リンパ球サブセットの違いについて

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学¹⁾,
岩国医療センター皮膚科²⁾,
川崎医科大学附属川崎病院皮膚科³⁾,
名古屋大学ウイルス学⁴⁾,
名古屋大学小児科⁵⁾

○平井陽至^{1, 2)}, 山本剛伸³⁾, 木村 宏⁴⁾,
伊藤嘉規⁵⁾, 三宅智子¹⁾, 山内晶子¹⁾,
藤井一恭¹⁾, 岩月啓氏¹⁾

【背景】

EBウイルスは主に、B細胞またはT/NK細胞に感染し、皮膚科領域ではEBウイルス関連T/NKリンパ球増殖症として、種痘様水疱症(hydroa vacciniforme; HV)や蚊刺過敏症(hypersensitivity to mosquito bites; HMB)などを引き起こす。しかし、

疾患あるいは臓器特異性を示すEBウイルス感染細胞の病態については不明である。

今回、EBV関連T/NKリンパ球増殖症と診断した63症例（HV単独；48例，HMB単独；9例，HV+HMB合併；6例）の臨床・病理・血液所見について検討した。

【結果】

HV皮膚病変においては33例中31例（94%）でEBウイルス感染T細胞の浸潤を認め、HMB皮膚病変は9例中8例（89%）でCD56陽性細胞の浸潤が優位にみられた。また、HV+HMB合併例ではHV病変部にはT細胞、HMB病変部にはCD56陽性細胞の浸潤を認めた。末梢血中NK細胞数はHV単独例と比し、有意差を持ってHMB単独例、HV+HMB合併例に多い傾向を認めた。

HV単独例患者における末梢血リンパ球サブセットを解析したところ、11例中10例で末梢血 $\gamma\delta$ T細胞が $15.7\pm 2.9\%$ （健常人1.5%）と増加していた。また、磁気ビーズにて $\gamma\delta$ T細胞分離後、qRT-PCR法にてEBV定量を行った所、非 $\gamma\delta$ T細胞群と比し優位に高い傾向にあった。EBER *in situ* hybridization法と、flow cytometryを組み合わせ、末梢血中のEBV感染細胞を検出するflow cytometric *in situ* hybridization（FISH）法を用いてHV単独患者3例を検討したところ、EBV感染細胞においてTCR $\gamma\delta^+$ TCR $\alpha\beta^-$ 分画への有意な感染を認めた（57-68%）。

【考察】

HV病変にはEBV感染（ $\gamma\delta$ ）T細胞が浸潤し、HMB病変はNK細胞が優位に浸潤する傾向を認めた。また、末梢血ではHV単独の患者にはEBV感染 $\gamma\delta$ T-優位、HMB単独・HV+HMB合併例の患者にはEBV感染NK-優位を示唆する結果であった。HV病変における $\gamma\delta$ T細胞に対するEBV感染の証明とその役割については現在解析中である。

5. 診断に苦慮している感染症例についての一考察

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

○武藤正彦，奥田未加子，中村好貴，一宮 誠

症例は67歳女性である。当科受診以前、耳鼻咽喉科にて鼻出血及び鼻の変形のため約2ヵ年間外来通院中であったが、鼻部から右頬部にかけて暗紅色調の不整形紅斑局面が出現してきたため、当科へ紹介となった。鼻部原発の悪性リンパ腫が疑われ数回にわたり粘膜生検されるが、リンパ腫の組織所見は無く、成熟した形質細胞の稠密なびまん性浸潤と出血像が主体で一部に肉芽腫性炎症を混じていた。罹患皮膚部の生検組織像も同様の炎症性変化を示し、鱗屑の真菌培養からはアスペルギルスが検出されたが一貫性に欠け、その病原性が疑われた。黄色ブドウ球菌の重複感染があり、ミノサイクリン200mg/日の内服を行い、皮疹は消褪傾向を示したが、完治には至っていない。本症例の診断及び治療に苦慮しているのでここに供覧する。

特別講演

座長 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

教授 秀道広先生

「アレルギーならびに生体防御における

好塩基球の新たな役割—日陰者が一気に檜舞台に—

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

免疫アレルギー学分野

教授 烏山 一先生