

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

2013年5月16日放送

「第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会③

教育講演 4-2 ウイルス性疣贅の病態と治療の工夫」

昭和皮膚科クリニック

院長 江川 清文

はじめに

ウイルス性疣贅（以下疣贅）は、HPV の感染によって生じる良性・腫瘍性の皮膚疾患で、古くから知られる common skin diseases の一つです。本稿では、疣贅の病態に関する最新の知見を紹介し、病態に基づいた疣贅治療の考え方や、治療の工夫について述べます。

HPV について

疣贅の原因である HPV は、約 8,000 塩基対の環状二本鎖 DNA からなる小型 DNA ウイルスです。構成塩基配列の違いに基づいて“遺伝子型分類”され、現在までに 160 くらいの異なる“HPV 型”が確認されています。

HPV は接触感染でうつりますが、健全皮膚には感染し得ず、微小外傷を通して初めて皮膚や粘膜の上皮幹細胞に感染すると考えられています。HPV の感染を受けた上皮幹細胞が腫瘍性に増殖したものが、我々の眼にする疣贅です。HPV の潜伏期間は平均 3 ヶ月くらいとされますが、数週から数年と幅が広く分かりにくいのが実情です。また、感染したら必ず発症すると言う訳でもなく、不顕性感染の多いことも分かっています。

さて、HPV は、尋常性疣贅、扁平疣贅や尖圭コンジローマなど、臨床像、病理組織像や発症部位を異にする、様々な疣贅を生じます。近年になり、子宮頸癌等、悪性腫瘍の原因であることも分かりました。

このような臨床的多様性の理由については、尋常性疣贅が HPV2、27 や 57 の、扁平疣贅が HPV3 や 10 の、尖圭コンジローマが HPV6 や 11 の、子宮頸癌が HPV16 や 18 の感染症というように、原因である HPV の遺伝子型の違いによることも分かっています。

疣贅の病態

先に「HPV は、微小外傷を通して上皮幹細胞に感染する」と申しました。我々の皮膚の表皮角化細胞は 28 日や 45 日とも言われるターンオーバー・タイムで入れ代わっています。一方、疣贅は、それをはるかに超えて、場合によっては 1 年も 2 年も表皮に留まっています。このようなことが可能であるためには、HPV が分裂能を有し、長く表皮に留まる細胞、すなわち表皮幹細胞に感染する必要があると考えられています。

このことを、上皮系幹細胞分野の最近の研究成果と照らし合わせて、考えてみます。皮膚の上皮系幹細胞の組織局在部位として、エビデンスの最も集まっている一つは、毛隆起部です。一方、毛の無い手掌足底の皮膚については、指紋や足紋など、皮膚紋理の稜線に対応する表皮突起先端部に、上皮系幹細胞が存在するとされています。

もし、HPV が上皮系幹細胞を感染標的にしているのが事実で、その上皮系幹細胞が、言われるように、毛隆起部や表皮突起先端部に存在するのであれば、疣贅の初期臨床病変は、毛の周りや、指紋や足紋の稜線上に、初期病理組織変化は、毛包や対応する表皮突起内に観察されるはずで

臨床の実際は、どうでしょうか。我々の経験した 100 個以上にも及ぶ扁平疣贅の 1 例では、いずれの病変も毛包一致性に生じており（図 1）、尖圭コンジローマでも、同様の所見を得ています。理論と実際の、見事な符号です。

一方、毛の無い手掌や足底では、疣贅の初期病変が、予想通り指紋の稜線上に生じている（図 2）だけでなく、病理組織学的にエクリン汗管に一致していることが分かりました。毛や汗管などの皮膚付属器が HPV の感染標的になっており、「疣贅は、ある種の皮膚付属器腫瘍ではないか」と言うのが、現時点での私の考えです¹⁻³⁾。



図1 毛包一致性に生じた扁平疣贅

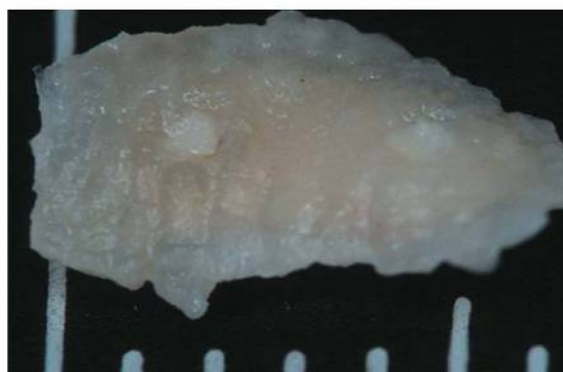


図2 紋理稜線上に認められた足底疣贅初期病変

疣贅治療総論

疣贅の病態についての説明で、HPVは上皮系幹細胞を感染標的としており、これは常に入れ代わっている上皮にあつて、感染を持続するための「HPVの生き残り戦略」であることを述べました。さらに、疣贅がある種の皮膚付属器腫瘍である可能性を指摘しました。

では、我々の行う疣贅治療とは、いったい、どういうことになるのでしょうか。

「HPVの感染標的である基底細胞を、きちんと処理しておけばよい」というのが、従来の疣贅治療に関する考え方でしたが、「皮膚付属レベルまで、処理する必要がある」と言うのが、近年明らかになりつつある「疣贅の病態」に基づく私の考えです。

加えて、「疣贅周囲の正常皮膚にも、HPVが潜伏感染している」ことも分かっています。先輩医師から、「電気凝固は、疣贅周囲をキチンと焼いておくのがコツ」と教わりましたが、そのこととぴたりと符号しており、臨床経験から得られた先人の経験則の確かさを垣間見る思いがします。

疣贅治療各論

疣贅治療のEBM評価について簡単に触れておきます。EBM研究者による『Clinical Evidence』⁴⁾では、サリチル酸(局所)と凍結療法に高評価が与えられていますが、疣贅治療に関してはエビデンスの揃ったものはあまりないのが現状です。

治療各論を詳しく述べる時間はありませんので、ここでは、“ドーナツ疣贅⁵⁾”という液体窒素凍結療法の副

作用と、疣贅治療の工夫のうち、有用性も高く、また比較的一般的ともなつて来た「活性型ビタミンD3外用療法」⁶⁾について、紹介することにします。

“ドーナツ疣贅”について

液体窒素凍結療法には、綿球法、スプレー法やピンセット法などがあり、総ての疣贅病型に対し適応を有する、有用な治療法ですが、副作用として疼痛や水疱や血疱の形成などが知られています。ここで述べる“ドーナツ疣贅”は、筆者以前に余り記載をみないのですが、液体窒素凍結療法の、重要な副作用の一つと考えています。

具体的には、「もともとあつた疣贅が、凍結療法を受けて一旦治癒したあと、その周りに

Clinical Evidence	
Warts (non-genital) 2009 S.King-fan Loo & W. Yuk-ming Tang	
1. Beneficial	3. Unknown effectiveness
サリチル酸(Salicylic acid)	プレオマイシン(局注) シメチジン Duct tape occlusion ホルムアルデヒド グルタルアルデヒド Homeopathy パルスダイレーザー 外科的切除 硫酸亜鉛(経口)
2. Likely to be beneficial	4. To be covered
凍結療法(Cryotherapy) 接触免疫療法(DNCB) 光線力学療法(PDT)	5-FU イミキモド インターフェロンα(局注) ポドフィリン レチノイド内服

環状に再発して来る」というものです（図3）。

何故こういうことが起こるのか理由はよく分かりませんが、「疣贅周囲にも HPV が潜伏感染している」こと、「凍結療法周囲が一過性に免疫不全に陥る」こと、「凍結療法では HPV そのものは全く損なわれない」ことなどが分かっており、これらの総合的な結果かも知れません⁵⁾。

いずれにせよ、凍結療法の副作用として“ドーナツ疣贅”のあることを知り、治療に先だって、患者さんに説明しておくことが大切です。



図3 手背に生じたドーナツ疣贅

活性型ビタミンD3外用療法

疣贅治療には局所療法が多く、しかも痛みを伴う治療法がほとんどです。子供のための“痛くない疣贅治療法”を求めて、様々の試みを行うなかで見出した一つが、「活性型ビタミンD3外用療法」⁶⁾です。

活性型ビタミンD3には、細胞の増殖や分化異常の正常化、アポトーシス誘導、血管新生抑制や細胞性免疫賦活など色々な作用が知られています。疣贅に対する作用機序の詳細は未だ分かりませんが、そういう作用が総合的に働いているのだらうと思います。

私が活性型ビタミンD3を疣贅治療に応用してみようと考えたきっかけは、乾癬と疣贅の病態上の類似性です。両者とも細胞の増殖や角化異常を特徴とする良性疾患です。報告によっては、乾癬からも HPV が高率に検出されています。「活性型ビタミンD3が乾癬に効くのだったら、疣贅に効いても、いいのではないか」という軽い気持ちで使用してみたところ、実際、よく効いたのです。

初期の使用経験で分かったことは、活性型ビタミンD3は、単純塗布ではあまり有効性を発揮しませんが、ODT で使用して極めて有効ということです。サランラップでなくても、傷テープや普通のテープでも結構で、密封することが肝要です。治療経過中、疣贅周囲の皮膚が剥けて来ますが、剥けるくらいの時がよく効く印象があります（図4）。治療前に「皮



図4 活性型ビタミンD3外用療法
炎症と皮膚剥脱を伴い治癒しつつある足底疣贅

が剥けてくるけど、効いている証拠なので心配いりませんよ」と説明しておくといいでしょう。

活性型ビタミンD3をスピール膏と併用して有効との報告もあります。私も、症例に応じてODTとスピール膏との併用を使い分けています。

おわりに

HPV感染症については、特に子宮頸癌を初め、従来知られた疣贅以外にも、多様な疾患に関連すること、上皮角化細胞の分化と密接に連動した生活環 (life cycle)、発症の分子病理学的メカニズムや、本稿でも触れた感染標的の問題など、病態面での新しい知見の集積が続いています。

子宮頸癌予防ワクチンの実用化などは、最近の医学分野のトピックスの一つですが、今後、HPV感染症の病因・病態の解明が更に進み、それに基づいた予防や治療技術面での向上が期待されます。

参考文献

- 1) Egawa K: Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 2003;207:251-254.
- 2) Egawa K: Histochemical analysis of cutaneous HPV-associated lesions. In: *Human Papillomaviruses: Methods in Molecular Medicine* (Davy CE and Doorbar J, eds.), 27-40, THE HUMANA PRESS INC., Towata, 2005.
- 3) Egawa K: Human papillomavirus is a clue to the anatomical site-specific epidermal stem cells. In: *Stem cells and Cancer* (Parsons DW, ed.), 23-45, Nova Science Publishers Inc., New York, 2007
- 4) King-fan Loo S, Yuk-ming Tang W: Warts (non-genital). *Clinical Evidence*, Web publication date: 24 Sep 2009 (last published; Oct 28, 2010) (based on June 2008 serach), <http://clinicalevidence.bmj.com>
- 5) 江川清文：疣贅治療総論．カラーアトラス疣贅治療考（江川清文編著），医歯薬出版，東京，pp50-51，2005.
- 6) Egawa K, Ono T: Topical vitamin D3 derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromized patients. *Br J Dermatol*, 150: 367-369, 2004.