

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

2014年6月5日放送

「第57回日本医真菌学会① 学会賞受賞記念講演

皮膚真菌症の診断・治療—発症病理から疫学調査まで—

帝京大学 皮膚科  
教授 渡辺 晋一

## はじめに

私は第57回の日本医真菌学会にて、「皮膚真菌症の診断・治療—発症病理から疫学調査まで—」という研究業績で栄えある日本医真菌学会賞を受賞しましたので、今まで私が歩んだ皮膚真菌症の研究業績を紹介させていただきます。私の皮膚真菌症に対する仕事は多岐にわたりますので、最初に臨床研究、ついで基礎研究の話をしたと思います。

私は昭和53年に東大の医学部を卒業後、直ちに皮膚科学教室に入局しました。入局後1ヶ月ほどすると、入院患者の診察・治療にも慣れて、時間の余裕もできましたので、外来患者を診ることにしました。最初に皮膚科の治療で覚えたことは、多くの皮膚病はステロイド外用薬を使用すれば、よくなるということでした。しかしステロイドの外用をしてはいけない疾患があり、それが皮膚感染症でした。皮膚科領域の感染症の中で、皮膚真菌症が、湿疹・皮膚炎との鑑別が難しいことがわかりましたので、皮膚真菌症の鑑別ができることが一人前の皮膚科医になるための必須条件だと思い、最初に真菌外来の門をたたきました。当初は皮膚真菌症の診断・治療に自信がいたら、他の専門外来を回るつもりでしたが、当時の真菌外来のチーフである滝沢先生に、夏の時期は水虫患者が多いので、少なくとも夏が終わるまでは真菌外来を手伝えと脅されました。夏も終わり、皮膚真菌症の診断



東大真菌外来 当時

に必須の直接鏡検ができるようになったので、そろそろ他の専門外来に行きたい旨を申し上げたところ、せっかく真菌外来に慣れたので、このまま真菌外来をやったほうが良いのではないかと諭され、そのまま真菌外来を続けることになりました。

## 臨床研究

### 1) 爪カンジダ症

まず臨床研究ですが、東大皮膚科の真菌外来で多くの爪真菌症患者を診ていると、爪白癬と臨床的には区別できないのですが、手指に限局し、グリセオフルビンの内服に反応しない爪病変患者が存在することに気がつきました。そして培養すると常にカンジダが分離されました。一方古くからカンジダ感染によって爪囲炎を起こし、その結果二次的に爪の変化が生ずることが知られていましたが、爪実質にカンジダが感染する爪真菌症の存在はそれまで知られていませんでした。



そこで私たちは、東大皮膚科の真菌外来患者の中から爪実質にカンジダが寄生する爪真菌症、つまり爪カンジダ症を 25 例集積しました。その結果、これらの患者の爪病変は爪白癬とは異なり、足の爪には見られず、手の爪に多発することがわかりました。さらにこれらの爪カンジダ症は慢性皮膚粘膜カンジダ症の一部症状として見られるだけでなく、隠れた細胞性免疫不全を合併していることも明らかにしました。またこれらの患者の爪病変に存在する真菌は皮膚糸状菌ではなく、カンジダであることを免疫組織化学的に確認しました。勿論これらの症例は、グリセオフルビンで治癒することはないのですが、カンジダにも抗真菌活性を有するケトコナゾールの内服で治癒しました。このことにより現在、カンジダによる爪真菌症は、カンジダによる爪囲炎の結果二次的に生ずる爪病変ばかりでなく、カンジダが直接爪実質に感染する爪カンジダ症が存在することがわかり、英国皮膚科学会が作成した「爪真菌症のガイドライン」にも独立した爪真菌症の病型として記載されています。

### 2) その他稀な皮膚真菌症の報告

その他、両足底に生じた角質増殖型の皮膚カンジダ症を世界で最初に報告しましたが、現在に至っても足底に生じた角質増殖型の皮膚カンジダ症は私達以外に報告はありません。また多くの皮膚真菌症症例を報告しましたが、動物の皮膚真菌症も現東大農学部名誉教授の長谷川篤彦先生の指導のもと、報告しました。

### 3) 抗真菌薬の開発研究

その他数多くの抗真菌薬の開発治験に携わりました。例えば、外用抗真菌薬ではイソコナゾール、スルコナゾール、ビホナゾール、ネチコナゾール、ラノコナゾール、テルビナフィ

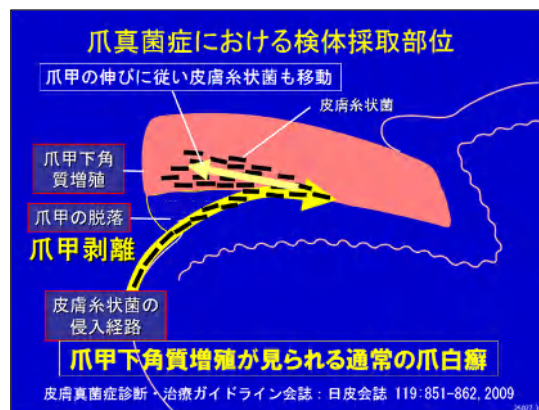
ン、ブテナフィン、リラナフタート、アモロルフィン、ルリコナゾールがあります。  
このなかでルリコナゾールは、従来の抗真菌薬より短期間の外用ですむことを確かめ、英語  
論文文化しました。この薬剤は日本で上梓され、現在国際的にも広く使用されつつあります。  
また爪真菌症は内服薬でないと治療が難しい疾患ですが、爪真菌症に有効な世界で最初と  
言える外用薬の開発治験に携わり、英語論文文化されました。

一方経口抗真菌薬では、用量が異なるイトラコナゾールのパルス療法の比較試験を行い、  
その臨床効果から日本でも世界標準の 400mg のパルス療法が行われるようになりました。

その他新規の外用抗真菌薬の開発治験の際のガイドラインを作成し、新薬が開発された  
場合、上梓されるまでの時間を節約できるようになりました。また私が東大皮膚科に在職中  
には、当時東大の細菌学教室におられた山口英世先生（現帝京大学医学部名誉教授）の指導  
のもと、いくつかの抗真菌薬の作用機序を研究しました。

#### 4) ガイドラインの作成

また日本皮膚科学会と日本医真菌学会と共同の  
「皮膚真菌症の診断治療ガイドライン」を作成し  
ました。これは、従来の教科書にない診断や治療の  
コツが述べられており、私の皮膚真菌症の診断・治  
療の集大成というべきものと自負しております。  
これは東大の真菌外来で培われた知識・経験のた  
まものです。今は東大の真菌外来がなくなったよ  
うですが、当時は皮膚科の専門外来の中で最も多  
くの患者を診察しており、夏には1日50人以上の  
患者が来て、一人ひとり直接鏡検や培養をしていました。最初は直接鏡検にも苦労して、大  
変でしたが、たくさんの患者をみて、直接鏡検の仕方や、どこから検査材料を採取すると真  
菌が発見しやすいか、あるいは培養の成功率が高いのかを、自分自身で学ぶことができ、今  
から思うと本当に良かったと思います。この経験は私が中心となって作成された「皮膚真菌  
症の診断治療ガイドライン」を作る時に大変役立っています。



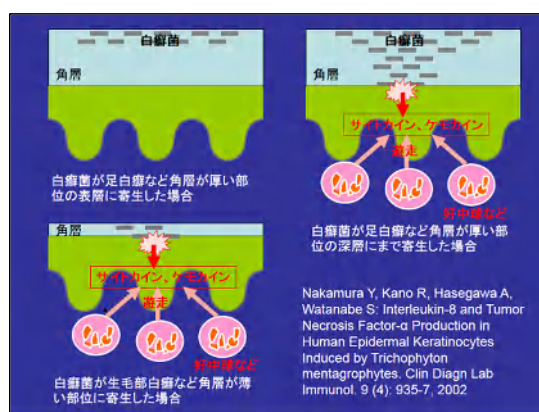
#### 5) 皮膚真菌症の疫学的研究

その他我が国の足白癬・爪白癬の全国的な疫学調査を行いました。その結果我が国の足白  
癬・爪白癬の伝播様式や発症要因が明らかにされ、足白癬、爪白癬の実態を明らかにするこ  
とができました。この成果は海外の皮膚科医の注目を浴びることになり、2006年には新た  
な疫学調査を行い、英文論文としても発表されることになりました。

## 基礎研究

### 1) 皮膚真菌症の発症メカニズム

次に基礎研究の方ですが、皮膚真菌症では原因真菌は角層にしか存在しないにもかかわらず、何故炎症をきたすのかという疑問のもとに、真菌と表皮細胞の混合培養実験を行いました。その結果皮膚真菌症では、原因真菌が活着している表皮細胞と接触することにより、表皮細胞からサイトカイン、ケモカインが産生され、炎症をきたすことが示されました。さらに皮膚カンジダ症も上記のような自然免疫で発症しますが、この時に **Toll-like receptor** は関与しないことも明らかにしました。つまり、白癬、皮膚・粘膜カンジダ症、癬風では原因真菌が角層内で増殖し、顆粒層以下に存在する表皮細胞の **dectin** などの **receptor** に接触すると、**NF $\kappa$ B** などを介してサイトカイン、ケモカインの産生を引き起こし、皮膚炎などの炎症症状を引き起こします。そしてケモカイン、サイトカインに誘導された好中球などによって皮膚病変が治癒すると考えられました。この研究がきっかけとなり、なぜ足白癬では痒みを訴える人が少ないかなど、日常遭遇する疑問に答えることが可能になりました。



### 2) 抗真菌薬の免疫調整作用

その他、種々の抗真菌薬は抗真菌作用を有するだけでなく、免疫調整作用も有することを示し、ある種の抗真菌薬が一部のアトピー性皮膚炎などに有効である可能性が示されました。

### 3) 分子生物学的手法を用いた真菌の同定など

また日大の加納先生や帝京大の槇村先生をはじめとする多くの先生方との共同研究を行い、70編以上の英文論文を残すことができました。これもすべて高橋久帝京大学名誉教授をはじめとする多くの方々のご指導、ご鞭撻の賜物です。この場をお借りして、お礼を申し上げます。

