

学 位 論 文 題 名

3つの非定型的な紅斑性疾患－小児に多発した多形紅斑、  
集団発生した接触性皮膚炎に類似した紅斑症、および  
急性感染性蕁麻疹－についての臨床的および疫学的考察と新知見

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

紅斑性皮膚疾患には麻疹や猩紅熱のように病因が明らかな疾患がある一方で、非定型的な病像のため近似の既知の診断名に無理にあてはめられる症例が少なくない。本研究では、そのような非定型的な病像を示す、これまで報告のない二群と、まだ clinical entity として確立していない一群の紅斑性疾患について臨床的、疫学的所見を検討して、既知の病像との相違を明らかにし、その独立性について考察した。

第一は、特徴的な iris lesion が通常は生じない顔面にもみられ、発症年齢や時期も従来型とは異なる多形紅斑で、29例を特定して従来型との臨床的および疫学的相違を検討した。第二はスキー旅行後に高校生に集団発生した接触性皮膚炎類似の紅斑症で、16例について病理組織学的、血清学的検索を行った。この病像は過去に報告がなく、新しい感染性疾患の可能性がある。第三は急性感染性蕁麻疹である。この疾患は50年以上前より報告があるが、まだ clinical entity として確立されていない。19例の臨床像、血液検査結果より、本症を独立した疾患とする角田らの主張を支持する特徴を見出すとともに、さらに新知見を加えた。

(1) 多形紅斑

多形紅斑はその特異疹である iris lesion が主に四肢にみられ、20代、30代の若い成人に春秋に発症することが多い (Hebra 型多形紅斑)。本研究では、定型的な iris lesion が手足のみならず顔面や耳介にも左右対称性にみられた症例 29例 (A群) を対象として、Hebra 型 (B群) 57例と比較した。A群の8例とB群の6例に皮膚生検を施行し、病理組織学的所見を比較したところ、両群ともに多形紅斑に特徴的な所見が得られた。またA群では末梢血液像や肝機能、腎機能及び種々の抗ウイルス抗体にも異常所見は認められず、これはB群のこれまでの報告と同様である。発症年齢はA群では29例のうち28例が13歳以下の小児で平均年齢7.5歳であったのに対し、B群では1歳から52歳、平均年齢25.2歳であった ( $p < 0.001$ )。性別はA群では男12例、女17例であったのに比し、B群では男11例、女46例と女性が約80%を占め、両群に性別による差が認められた ( $p < 0.05$ )。発症時期にも違いがみられ、A群では11月下旬から7月はじめの間に発症し、真夏や秋にはみられなかったのに対し、B群ではほぼ1年を通じて発症し、6、7、8月の夏と12月に多かった。またA群では単純疱疹の既往歴が1例もなかったのに対し、B群では5例に認め

られた。さらに特徴的な点として凍瘡併発例がA群では12例(41%)あったのに対し、B群では7例(12%)にすぎなかった( $p < 0.005$ )。このようにA群では従来のHebra型とは明らかに年齢分布や性別、発症時期、凍瘡の併発頻度が異なっており、顔面や耳介にも多形紅斑特有のiris lesionをきたすA群は、多形紅斑のsubgroupであることが示唆された。

多形紅斑の原因として100余りの因子が疑われているが、その中で因果関係がはっきり証明されたものは単純疱疹のみである。本研究の結果、非定型的な特徴をもった一群を特定したことにより特定の病型の原因の解明に役立つと考えられる。

## (2) 集団発生した接触性皮膚炎類似の紅斑性疾患

静岡県の上野原市にある高校の生徒達がスキー旅行後に掻痒の強い紅斑症を次々と発症した。臨床症状は接触性皮膚炎に似ていたが、1ヶ月の間に同じ症状を示す生徒が16人生じた。顔面および四肢の浮腫が強く滲出液もみられたが、発熱や全身倦怠はなく全身状態は良好であった。末梢血液検査では2例に白血球増加と軽度の好酸球増加が認められた以外は正常範囲で、その他の血液検査所見には異常がなかった。ヘルペスウイルス、パルボウイルス、風疹及び麻疹ウイルス、アデノ、エンテロ、エコー、コクサッキー、EBの各ウイルスの抗体価にも異常を認めなかった。8例に皮膚生検を実施した結果、表皮内への著明な細胞遊走と、好酸球、リンパ球、好中球よりなる表皮内水疱と膿疱を認めた。1標本の表皮内水疱に2核の巨細胞を認めた。全例に真皮血管周囲と膠原線維間にリンパ球と好酸球からなる細胞浸潤がみられ、血管壁は膨化し一部破壊されていたが核塵は認められなかった。また3例に免疫ペルオキシダーゼ染色で麻疹、水痘、単純ヘルペス、ヘルペス6型、コクサッキーA、B群のウイルス検出を試みたが、いずれも陰性であった。臨床経過はステロイド治療にてすみやかに治癒し、再発や合併症もなかった。このような紅斑症はこれまでに報告がなく、新しい感染性疾患の可能性が考えられたため、国立予防研究所の協力を得て血清および皮膚組織より原因菌やウイルスの分離、検出を試みたが見つかることはできなかった。

## (3) 急性感染性蕁麻疹

角田らの提唱した診断基準をみたす19例について、臨床症状、病理組織学的所見と治療経過を分析し、4例についてT細胞レセプターV $\beta$ をもつ細胞数変化を測定した。その結果、角田らの報告とは異なっていくつかの所見を得た。すなわち皮疹の持続期間が数日間であり通常の蕁麻疹より長いこと、膨疹のみならずangioedemaが16例に見られたこと、抗生物質のみで治療した8例では治癒に平均7.1日かかったのに対しステロイドを併用した11例では平均3日と短いこと、であった。7例の皮膚生検では、全例で真皮上層の血管周囲へのリンパ球の浸潤と血管拡張、血管周囲の浮腫がみられた。2例においてリンパ球に混じって多数の好中球が認められた。表皮の変化は全例に認められなかった。原因菌の探索では咽頭培養は12例中4例は培養陰性、3例に黄色ブドウ球菌、2例にインフルエンザ桿菌、残り4例はそれぞれ別の菌が検出され、原因菌は特定できなかった。末梢リンパ球のサイトメトリーでは4例全例においてV $\beta$ 3+細胞が減少しており、本疾患にT細胞が関与している可能性が示唆された。

本疾患は50年前に最初に報告されたにもかかわらず、まだclinical entityとして確立されていない。最近角田らが診断基準をまとめ、その独立性を提唱した。本症例群にみられた発熱を伴い、白血球数および好中球増加やCRP値上昇、抗ヒスタミン剤が無効でありステロイド剤と抗生物質の併用療法が効果があること、などの所見は角田らの診断基準に合致し、通常の蕁麻疹とは別の独立した疾患であることを支持するものである。さらに

本研究により角田らの報告にはない上述の所見を見出し、本疾患の特徴としてつけ加えることを提唱する。

以上紅斑性疾患について、従来の診断基準と疾患概念を逸脱する症例群の3つを検討し、新知見を報告した。非定型的な皮疹を呈し、既知の診断名にあてはまらない症例に日常診療で遭遇することが少なくないが、その場合、同様の臨床的特徴を示す症例を集積して共通する特徴をつかむことにより、新しい疾患の概念を確立し、原因究明や治療法の開発に役立てることが可能である。本研究はそのような意図をもってなされたが、以上述べた症例群が新しい疾患として確立されるためには、さらに症例の積み重ねが必要である。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 杉 原 平 樹  
副 査 教 授 小 林 邦 彦  
副 査 教 授 清 水 宏

## 学位論文題名

### 3つの非定型的な紅斑性疾患－小児に多発した多形紅斑、 集団発生した接触性皮膚炎に類似した紅斑症、および 急性感染性蕁麻疹－についての臨床的および疫学的考察と新知見

本研究は非定型的な紅斑症の中から類似した症例群をまとめ、共通する臨床的特徴を把握することにより3つの新しい疾患の概念を確立することを目的としたものである。

第1は多形紅斑の症例で、定型例と異なり顔面にも iris lesion がみられた症例29例(A群)を定型例57例(B群)と比較した。発症年齢はB群が1～52歳に分布したのに対し、A群では1例を除き13歳以下であった( $p<0.001$ )。また、性別はB群が女性に多いのに対しA群では男女差がなかった( $p<0.05$ )。また発症時期にも特徴があり、B群は夏に多い傾向があるのに対してA群は冬から春に集中的に発症した。さらにA群では凍瘡の合併例が41%に認められたがB群では12%であった。多形紅斑は多因性の疾患であり、A群は subgroup のひとつと考えられた。

第2は集団発生した接触性皮膚炎類似の紅斑性疾患である。静岡県のある高校で119人がスキー旅行中に、1人が顔面、四肢に掻痒の強い紅斑を生じた。その後同行した15人が同様に次々と発症した。顔面浮腫が著明で滲出液、落屑、痂皮を伴い、接触性皮膚炎に類似していた。有痛性のリンパ節腫が半数に認められたが、全身状態は良好であった。ステロイド治療によく反応し、数週間で治癒し再発もなかった。同時期、離れた高校における同様の紅斑症の集団発生と近隣市内での散发例も同定できた。発生状況より伝染性疾患の可能性を疑い、国立衛生研究所の協力を得て病原の検索を行ったが特定できなかった。本症の臨床像の報告はこれまでになく、新しい疾患が疑われた。

第3は急性感染性蕁麻疹である。この疾患は50年前より報告されているが clinical entity としては未確立である。角田らが提唱した診断基準をみたく19症例について、臨床経過、治療法、検査所見を分析した結果、本症の特徴として発熱、白血球増加、好中球増加、CRP上昇、抗ヒスタミン剤無効、ステロイドと抗生剤の併用療法が有効であることを確認した。本症は通常の蕁麻疹とはあきらかに区別できる独立した疾患であることを支持する所見であり、角田らの診断基準は妥当なものと思われた。角田らの報告と異なり、

皮疹の持続時間は24時間以上持続する例が多かった。またTCR V $\beta$  3+細胞が検査した4例全部で減少しており、発症にT細胞の関与を示唆する新しい所見を得た。

以上の報告に対して、副査の小林教授よりA群とGianotti症候群との鑑別、集団発症例での時間差の原因、感染性蕁麻疹の病因について、また副査の清水教授より、凍瘡との関係、ウイルス抗体価の測定法、血管炎の有無、主査の杉原教授よりは生検部位の妥当性、寒冷の影響、皮疹の多様性の原因についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究結果と臨床経験および文献的考察に基づいて適切な回答を行った。

この論文は、非定型的紅斑性疾患を対象として精緻な臨床観察により3つの新しい疾患概念をまとめたことにより、見逃されがちなこれらの疾患の病因と治療方法の確立に役立つものと期待される。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、発表者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。