

マルホ皮膚科セミナー

2018年5月10日放送

「第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③

シンポジウム3-1 本当は人に教えたくない、眼のつけどころ」

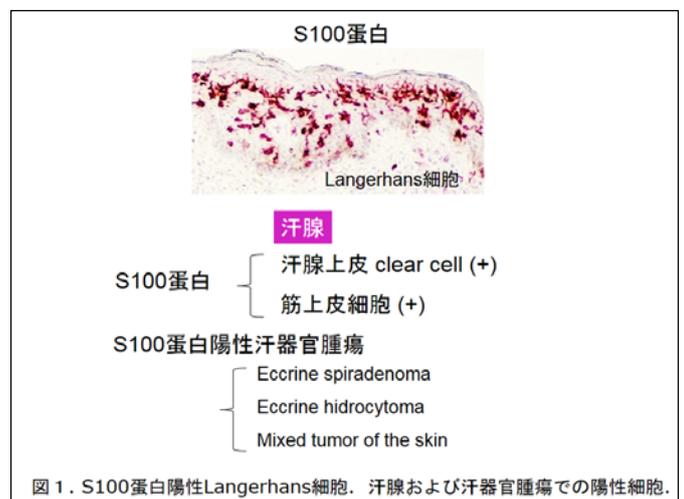
浜松医科大学 皮膚科
教授 戸倉 新樹

はじめに

2017年9月23、24日に開催された第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会に際して、山本俊幸会長から「本当は人に教えたくない眼のつけどころ」というお題で話をするように依頼を受けました。私は「人に教えたくない」などと秘密にするほど陰険な性格ではありませんが、折角のご指名であるので、お受けすることにしました。「眼のつけどころ」と称するほどの凄い成果を挙げた話題ばかりではありませんが、自分史を振り返りながら、事例を提示させていただきます。

1. S100 蛋白と汗器官腫瘍

医師になって2年目に静岡市立静岡病院に出向しました。その時、同病院皮膚科の過去の病理組織標本をすべて診ましたが、汗器官腫瘍が意外に多く興味を持ちました。大学病院に戻った時、Langerhans 細胞の免疫染色を S100 蛋白で行っていた時、汗腺も染まることに気づきました。そこで正常の汗腺や汗器官腫瘍ではどのように染色されるかを検討しました。S100 蛋白は正常皮膚ではエクリン腺の分泌部明澄細胞と筋上皮細胞が陽性になることが判りました (図1)。従ってこの



どちらかの細胞に由来する汗器官腫瘍は陽性になることが類推されます。例えば、らせん腺腫やエクリン嚢胞腺腫は一部陽性になりますので、分泌部明澄細胞に少なくとも一部の腫瘍細胞は由来します。また皮膚混合腫瘍は綺麗に陽性になりますが、これは筋上皮細胞を含むため、といった知見を得ました^{1,2)}。

私は他人の話聞きながら別のことを考える癖があります。汗器官での S100 蛋白染色の知見もこうした癖に由来するかもしれません。

2. リンパ腫様丘疹症と CD30

医師になって3年目にリンパ腫様丘疹症の症例に出会いました。1968年 Macaulay により、「組織学的に悪性、しかし臨床経過は良性」として提唱された疾患であり、現在は原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫とともに、「原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症」に含まれます。今でこそリンパ腫様丘疹症が CD30 陽性の大型異型細胞を示すことは当たり前になっていますが、1984年当時は知られていませんでした。

リンパ腫様丘疹症の論文をできる限り集め読んでいくと、興味深い記述に出会いました。リンパ腫様丘疹症は、この疾患名が提唱される前に、“primary cutaneous Hodgkin’s disease”と呼ばれていたという記載でした。このことは組織がホジキン病に類似していることを示しています。ホジキン病は Ki-1 陽性であるため、このリンパ腫様丘疹症の症例を当時出たばかりの抗 Ki-1 抗体で染色したところ、見事に陽性になりました

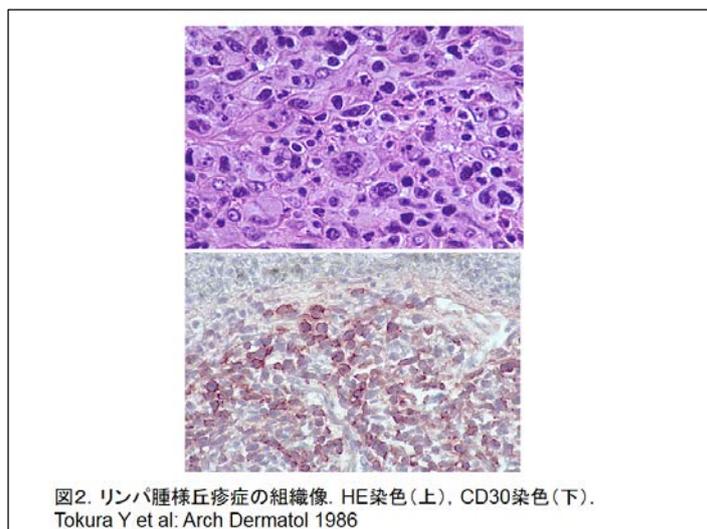
(図2)。なお当時は CD30 はまだ命名されておらず Ki-1 と呼んでいました。Arch

Dermatol (現在の JAMA Dermatol) に報告したところ²⁾、Marshal Kadin が紹介文を書いてくれて、さらに Macaulay から “Congratulations!” の郵送の手紙をいただき、まだ医師になって数年の若者は大いに感激しました。

疾患の歴史を調べ、先人の考えたことを追体験することは、新たな発想に繋がるかもしれません。

3. 蚊刺過敏症 (蚊アレルギー)

医師になって8年目、浜松赤十字病院に出向している時、蚊に刺されると局所に水疱、壊死がみられ、全身症状として発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、肝脾腫などを示す2歳の女兒に出会いました。文献的に調べると、「蚊アレルギー」あるいは「蚊刺過敏症」として報告されていました。こうした症例は、蚊に刺されると蚊刺部位のみなら



ず強い全身症状があらわれ、血球貪食症候群を高頻度で発症し死亡例が多く、症例は日本、台湾、韓国、メキシコ、南米に多いという特徴がありました。

末梢血のリンパ球のサブセットをフローサイトメトリ解析すると、CD2 陽性 CD3 陰性のリンパ球が約 65%存在することに気づきました。CD2 も CD3 も T 細胞マーカーであるので、同等くらいの数値になっていいはずですが乖離していました。実は始め、T 細胞受容体欠損症だと思い、” TCR/CD3 deficiency” として論文を書き始めました。しかし当時市場に出たばかりの抗 CD56 抗体でフローサイトメトリ解析すると、何と 61%が陽性でした。CD56 はナチュラルキラー (NK) 細胞のマーカーで通常は 20%以下です。この患者は NK 細胞増多症をもつことが判明し、蚊刺部位の浸潤細胞を染色するとやはり CD56 陽性細胞が多数みられました³⁾。

たった 1 例の知見ではありますが、過去の文献をつぶさにみると、NK 細胞とは書かれていなかったものの、それを強く示唆する所見がみつかりました。国立小児病院（現在の国立成育医療研究センター）の症例検討記録には患者リンパ球の表面形質を調べたところ「 CD2 は多いのに CD3 は少なかった」という記載がありました。また別の施設からは「T γ が増加した」症例報告が為されていました。T γ 細胞は IgG Fc receptor 陽性細胞であり、現在いうところの NK 細胞です。我々の症例も含め少なくとも 3 例の NK 細胞増多症を示す蚊刺過敏症が存在することを確信しました。過去の文献には宝物が隠されていると感じました。

さらに大阪大学小児科の石原先生たちの研究で、その NK 細胞には EB ウイルスが感染していることが明らかになりました。そして蚊刺過敏症、NK 細胞増多症、慢性活動性 EB ウイルス感染症を三徴とする疾患 58 例を過去の報告や自験例で集積し、平均 6.7 歳で蚊刺過敏症になり、かなりの割合の患者が平均 16.3 歳で血球貪食症候群またはその他のリンパ球増殖性疾患で死の転機をとることが判明しました⁴⁾。またこの NK 細胞は、NK1 (IFN- γ と IL-10 産生) としての性格があり、CD94 / NKG2 複合体を高発現することが明らかになりました。

当時自治医大医動物学教室の松岡教授に、ヒトスジシマカ、ネッタイシマカ、アカイエカ、シナハマダラカ、ステフェンスハマダラカの唾液腺抽出物を作って頂きました。その希釈液を患者末梢血単核球に in vitro で添加したところ、強い CD4 陽性 T 細胞の増殖反応がみられ、NK 細胞存在下で顕著であることが判明しました⁵⁾。

蚊刺過敏症は Wells 症候群や、他の血液疾患にもみられます (図 3)。蚊唾液腺の真皮への注入は表皮を通じた接触皮膚炎ではみら

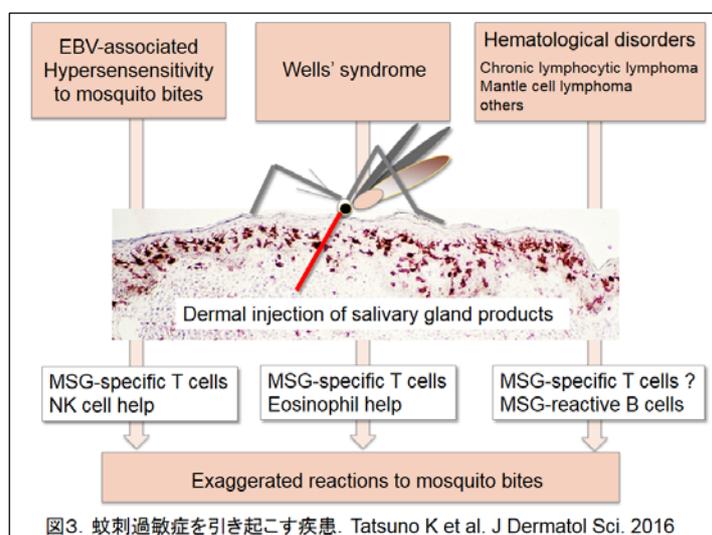


図3. 蚊刺過敏症を引き起こす疾患. Tatsuno K et al. J Dermatol Sci. 2016

れないアレルゲンに対する反応を示すといえましょう⁶⁾。

4. 光アレルギーの原因となる光ハプテン

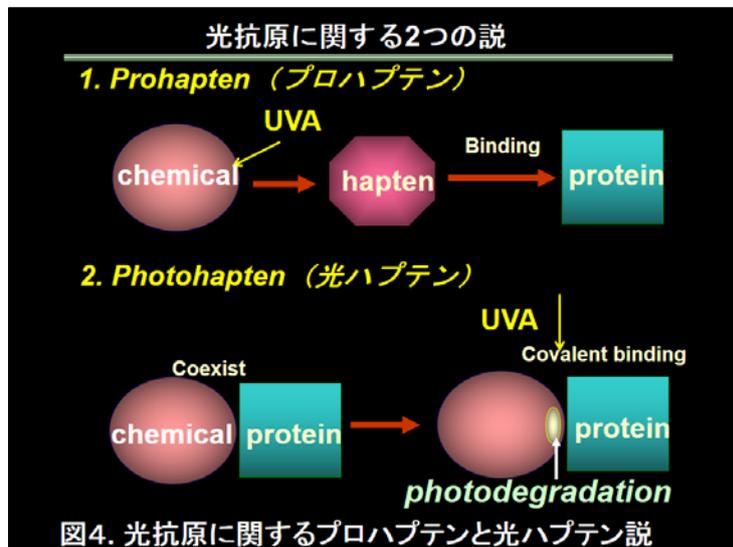
私は光線過敏症や紫外線免疫抑制の研究も行って来ました。光アレルギーの原因となる光感受性物質はいろいろあり、臨床的には光接触皮膚炎や薬剤性光線過敏症を起こします。化学物質と紫外線（とくにUVA）がどのように光アレルギー性物質になるかについては、プロハプテン説が有力でありました。これは光感受性物質にUVAが照射されると通常のハプテンになり、これが蛋白質と共有結合して完全抗原になるという説です（図4）。

しかし我々がニューキノロン、アフロクェロンを始め、多くの光感受性物質で検討したところ、UVA照射した化学物質は蛋白質との結合能を失っていました。一方、化学物質と蛋白質を共存させた溶液にUVAを照射すると、両者は共有結合することを見出しました。これは化学物質の一部がUVAにより光分解され、その部位とアミノ酸（リジンなど）が共有結合するためと考えられました。こうした物質をプロハプテンに対して光ハプテン（photohaptent）と名付けました⁷⁻⁹⁾。研究する上で過去の概念に囚われないことは多くの研究者が説かれる姿勢であります。新しい概念が定着するまでには時間を要します。

実は光パッチテスト（photopatch test）のやり方を考えると、すでにこの光ハプテンの概念が潜んでいます。光パッチテストは予め物質を皮膚に24時間密封塗布してから、それを剥がしてUVAを照射します。密封の間に化学物質と表皮の蛋白質が非共有結合し、UVA照射で共有結合します。これは光ハプテンの検出方法と読み解くことができます。一方、化学物質の溶液に予めUVAを照射しておいて、それをパッチテストすることは経験的にしません。これはプロハプテンの検出方法です。つまり我々は無意識下に、光アレルギー性物質は光ハプテンであることを認めて来たこととなります。

5. 成人T細胞性白血病/リンパ腫（ATL）の皮疹

産業医科大学に勤務していた時、多くのATL患者を診察しました。皮疹は多様であり、それを表現する皮疹型が必ずしも整備されていないことに気づき、また腫瘤形成した患者の予後は悪く、皮疹型と予後が結びついている可能性も感じました。そこでこのことを大々的に調べようと思立ちました。まず、多数の患者の皮疹を眺め、紅斑型、局面型、結節腫瘤型、紅皮症型、多発丘疹型、紫斑型に分けることを考えました。もち



ろんこれ以外に脱毛などマイナーな皮疹型を呈する患者もいますが、まずはこの6型に分けました。119例を検討して、紅皮症型 > 結節腫瘤型 > 多発丘疹型 / 紫斑型 > 局面型 > 斑型の順で予後が悪いことを見出しました¹⁰⁾。

さらに多変量解析の結果、ATLにおいて皮疹型は独立した予後因子であることを示しました(表1)。例えばLDH値はモニタリングに重要ですが、必ずしも無くても他の項目で補完されます。しかし皮疹型は他の項目では補完されないので、予後判定に必須であるといえます。

ヒトがやってこなかったことには宝が潜むといえるかもしれません。

表1. ATL皮疹型. Coxの比例ハザードモデル単変量及び多変量解析: 皮疹型

	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
臨床型				
急性型	1		1	
リンパ腫型	0.5 (0.1-0.8)	0.013	0.9 (0.3-2.5)	0.852
慢性型	0.1 (0.3-1.1)	0.082	0.4 (0.1-1.4)	0.167
くすぶり型	0.1 (0.1-0.2)	<0.001	0.2 (0.8-0.6)	0.002
皮疹型				
斑型	1		1	
局面型	2.2 (0.5-10.9)	0.321	1.4 (0.3-8.0)	0.680
結節腫瘤型	12.5 (2.7-57.1)	0.001	8.8 (1.6-48.0)	0.012
紅皮症型	68.4 (11.5-405.9)	<0.001	21.2 (3.0-150.3)	0.002
多発丘疹型	4.8 (1.0-22.6)	0.045	3.5 (0.6-20.1)	0.159
紫斑型	7.1 (1.1-45.7)	0.039	6.8 (0.9-53.7)	0.071

Sawada Y et al. Blood 2011

おしまいに

以上、「本当は人に教えたくない眼のつけどころ」について事例を挙げて紹介しました。この他にも「内因性と外因性アトピー性皮膚炎」、「IgG4 関連皮膚疾患」、「コリン性蕁麻疹」も眼のつけどころから端を発した臨床研究です。私のお話が少しでも皆様を刺激できたのであれば幸いです。

文献

1. Tokura Y et al. J Cutan Pathol 1986;13:102-10.
2. Tokura Y et al. Arch Dermatol 1986;122:1400-5
3. Tokura Y et al. Arch Dermatol 1990;126: 362-8.
4. Tokura Y et al. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 569-78.
5. Tokura Y et al. Cancer Sci 2005;96:519-26
6. Tatsuno K et al. J Dermatol Sci 2016;82:145-5
7. Tokura Y et al. Photochem Photobiol 1996;64:838-44
8. Tokura Y et al. J Immunol 1998;160:3719-2
9. Tokura Y. J Dermatol Sci 2000;23 Suppl 1:S6-9
10. Sawada Y et al. Blood 2011; 117(15):3961-7